

Конформационный анализ

Возвращаясь к прочитанному

- Определение структуры молекул (гл. 3, 11 и 15)
- Существование некоторых молекул в виде стереоизомеров (гл. 16)

Обсуждаемые проблемы

- Трехмерная геометрия молекулы (конформация)
- Влияние геометрии молекулы на ее реакции
- Молекулы большую часть времени существуют только в двух или трех конформациях
- Циклические молекулы обычно имеют не плоскую, а «складчатую» геометрию
- «Складчатые» шестичленные циклы характеризуются наиболее определенным пространственным расположением атомов
- Правильное изображение шестичленных циклических молекул
- Пространственное расположение атомов в шестичленных циклических молекулах для объяснения и предсказания их реакций

Заглядывая вперед

- Влияние конформации на реакции элиминирования (гл. 19)
- Доказательство стереохимии с помощью спектроскопии ЯМР (гл. 32)
- Влияние конформации молекулы на направление атаки тем или иным реагентом (гл. 33 и 45)
- Относительное расположение связей и изменение связывания между фрагментами молекулы (перегруппировки) или разрыв связей C–C (реакции фрагментации) (гл. 37 и 38)
- Геометрия орбиталей и реакционная способность молекул (стереоэлектронные эффекты) (гл. 42)
- Правильное изображение циклических переходных состояний (гл. 35 и 36)

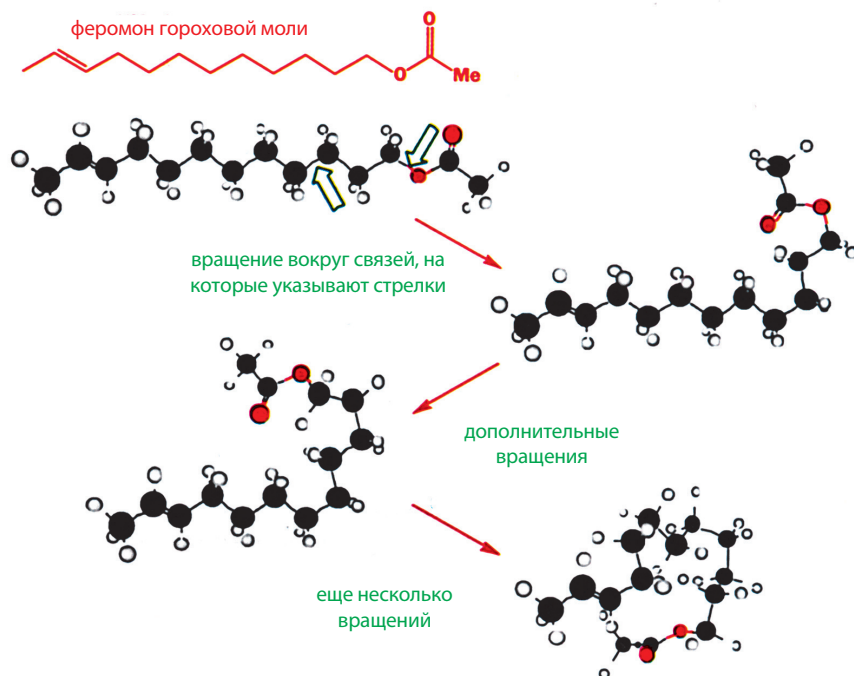
Вращение вокруг связей позволяет цепочкам из атомов принимать различные конформации

Несколько глав данной книги были посвящены определению структуры молекул. Так, результаты рентгеноструктурного анализа позволяют определить точное взаимное расположение атомов в кристаллах. ИК-Спектроскопия дает нам информацию о типах связей в молекуле, а спектроскопия ЯМР – информацию о типах самих атомов. Но до сих пор нас в основном интересовало только то, как можно определить, между какими атомами молекулы имеются связи, тип этих связей, а также взаимное расположение небольших локализованных групп атомов (функциональных групп). Например, в метильной группе три атома водорода соединены с одним атомом углерода, причем эти атомы расположены в вершинах тетраэдра, в центре которого находится атом углерода. А молекулу кетона образует атом углерода, связанный с двумя другими атомами углерода одинарными связями и с атомом кислорода – двойной связью, причем все эти атомы расположены в одной плоскости.

Но в более продолжительном временном отрезке пространственная геометрия обычно не может быть определена столь же однозначно. Фрагменты молекулы могут поворачиваться относительно друг друга вокруг одинарных связей. Это означает, что, хотя локальное окружение каждого атома остается неизменным

(так, каждый насыщенный атом углерода по-прежнему является тетраэдрическим), молекула в целом может принимать множество различных форм. Ниже представлено несколько «мгновенных снимков» одной молекулы. Это половой феромон гороховой моли, который привлекает особей противоположного пола. На первый взгляд, эти структуры кажутся совершенно разными, но в действительности они отличаются друг от друга только вращением фрагментов молекулы вокруг одной или нескольких одинарных связей. Хотя общие очертания молекулы в целом значительно отличаются, локальные структуры остаются неизменными: тетраэдрические sp^3 -гибридизованные атомы углерода, тригональные плоские sp^2 -гибридизованные атомы углерода и т. д. Обратите внимание на еще один важный факт, о котором речь пойдет позднее: расположение групп вокруг двойной связи остается неизменным, поскольку вращение вокруг двойной связи невозможно.

При комнатной температуре в растворе в молекуле непрерывно происходит вращение ее фрагментов вокруг всех одинарных связей, поэтому шансы на то, что две молекулы будут одновременно иметь одинаковую геометрию, весьма малы. Но даже при этом они по-прежнему представляют собой одно и то же химическое соединение, поскольку состоят из одних и тех же атомов, соединенных между собой одинаковым образом. Различные пространственные формы молекулы одного и того же соединения мы называем различными **конформациями**.



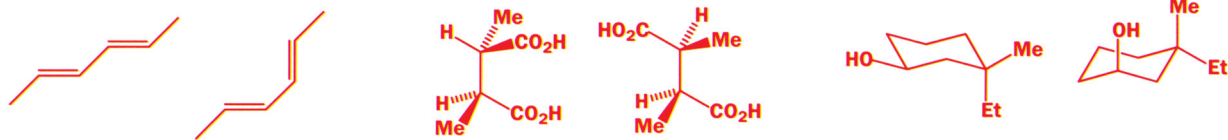
► Сделайте модели

Если вам трудно понять это из рисунка, возьмите набор молекулярных моделей и постройте первую структуру из каждой приведенной пары структур. Вы сможете вращением вокруг одной из простых связей в исходной модели превратить ее во вторую. Для этого вам не потребуется разбирать модель и собирать ее снова. Изучая эту главу, в тех случаях, когда вам что-либо покажется непонятным при взгляде на двумерное изображение молекулы на листе бумаги, *собирайте ее модель*.

Конформация и конфигурация

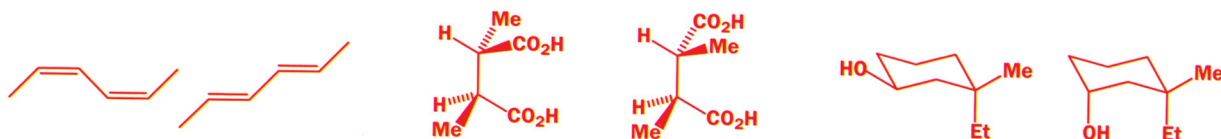
Для того чтобы получить одну конформацию из другой, необходимо вращать фрагменты молекулы относительно друг друга вокруг любой из одинарных связей. Требование при этом только одно — нельзя разрывать какую-либо связь. Именно поэтому нельзя осуществить вращение вокруг двойной связи, так как при этом мы должны будем разорвать π -связь. Далее приведено несколько пар структур, которые можно превратить друг в друга за счет поворотов их фрагментов вокруг одинарных связей. Они представляют собой разные конформации одной и той же молекулы.

Три соединения, каждое из которых показано в двух конформациях



Следующий набор молекул, однако, значительно отличается от приведенного выше. Эти пары структур можно превратить друг в друга только в результате разрыва той или иной связи. Это означает, что они имеют различные **конфигурации** (одна конфигурация может быть превращена в другую только при разрыве связи). Соединения с разными конфигурациями называют **стереоизомерами**, мы обсуждали их в гл. 16.

Три пары стереоизомеров; они отличаются друг от друга тем, что имеют различные конфигурации

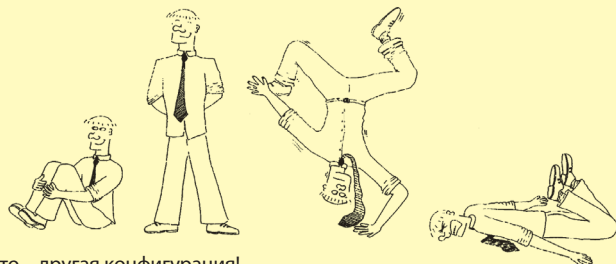


• Вращение или разрыв связи?

- Структуры, которые можно превратить друг в друга простым вращением вокруг одинарных связей, называются **конформациями** одной и той же молекулы.
- Структуры, которые можно превратить друг в друга только в результате разрыва одной или нескольких связей, имеют различную **конфигурацию**; это – стереоизомеры.

Конформация и конфигурация

Разные конформации одного и того же человека, некоторые из них более устойчивы, чем другие...



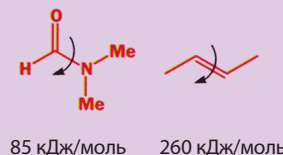
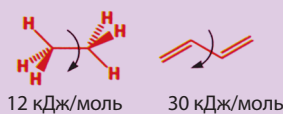
А это – другая конфигурация!



Барьеры вращения

В гл. 7 мы установили, что вращение вокруг связи C–N в молекуле амида при комнатной температуре протекает довольно медленно – спектр ЯМР ДМФА ясно показывает наличие двух сигналов метильных групп (т. 1, с. 231). Из гл. 13(т. 1) вы узнали, что скорость химического процесса определяется энергией активации (активационным барьером). Это относится как к реакции, так и к простому вращению вокруг одинарной связи: чем выше барьер, тем ниже скорость. Активационный барьер для вращения вокруг связи C–N в молекуле амида обычно равен ~80 кДж/моль, что соответствует скорости ~0,1 с⁻¹ при 20 °С. Вращение вокруг одинарной связи при комнатной температуре протекает намного быстрее, хотя барьер вращения по-прежнему существует; например, в молекуле этана он равен приблизительно 12 кДж/моль.

► Барьеры вращения вокруг связью разного типа



Барьеры и скорости вращения

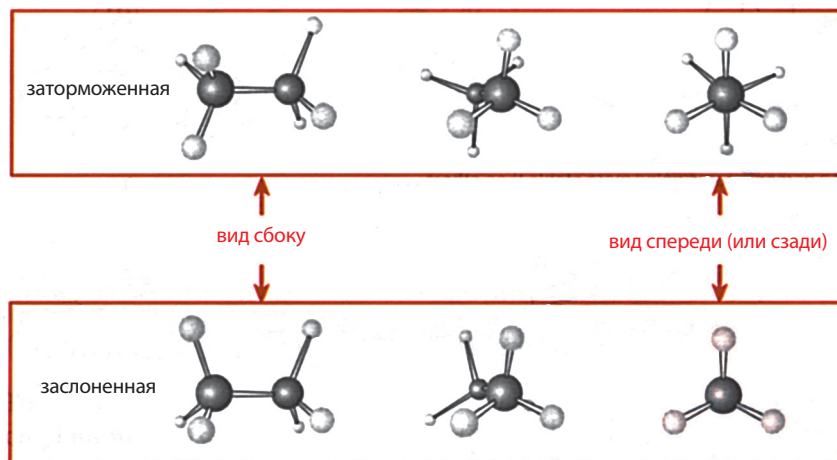
Полезно запомнить некоторые простые взаимосвязи между величиной энергетического барьера и скоростью вращения. Например:

- Барьер в 73 кДж/моль при 25 °С позволяет совершаться одному вращению в секунду (т. е. скорость вращения равна 1 с⁻¹)
- Изменение высоты энергетического барьера на каждые 6 кДж/моль изменяет скорость вращения или реакции (при 25 °С) примерно в 10 раз.
- Для того чтобы в спектре ЯМР увидеть сигналы двух различных конформаций, скорость их взаимопревращений не должна превышать 1000 с⁻¹, т. е. при 25 °С высота энергетического барьера должна быть примерно 55 кДж/моль, но эта оценка очень приблизительна. Именно поэтому в спектре ЯМР мы видим два сигнала метильных групп в молекуле ДМФА, но только один набор сигналов для бутадиена. Более подробно об этом говорится на с. 24.
- Конформеры будут превращаться друг в друга настолько медленно, что можно рассматривать их как разные соединения, если активационный барьер превышает 100 кДж/моль. Барьер вращения вокруг двойной связи C=C равен 260 кДж/моль, поэтому мы можем разделить *Z*- и *E*-изомеры.

Конформации этана

Какова причина существования энергетического барьера для вращения вокруг одинарной связи? Чтобы ответить на этот вопрос, сначала рассмотрим самую простую из всех возможных связей C–C – связь в молекуле этана. У этана имеются две предельные конформации, которые называют **заслоненной** и **заторможенной конформациями**. Эти конформации показаны ниже в трех разных проекциях.

Две предельные конформации этана, заторможенная и заслоненная. Каждая показана в проекциях с трех разных точек зрения.



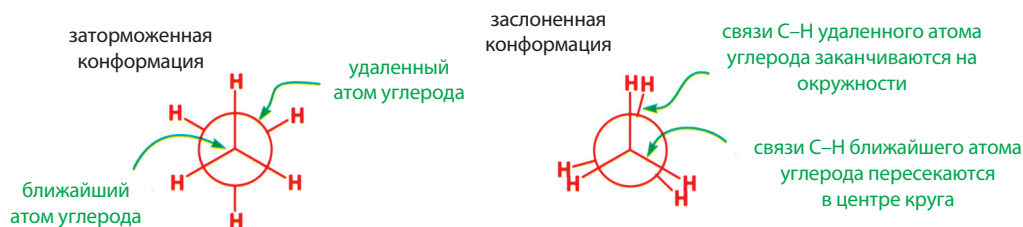
Рассматривая молекулу спереди, можно понять, почему заслоненная конформация получила именно такое название. В этой конформации каждая связь С–Н находящегося впереди атома углерода полностью заслоняет собой связь С–Н удаленного атома углерода (как при солнечном затмении, когда луна заслоняет собой солнце, оказываясь между ним и Землей). В заторможенной конформации мы видим каждую связь С–Н удаленного атома углерода между связями С–Н находящегося впереди атома углерода. Из дальнейшего обсуждения вы узнаете, что заторможенная конформация гораздо стабильнее, чем заслоненная. Для изменения конформации нужно преодолеть энергетический барьер, поэтому вращение «затормаживается». Отсюда и название этой конформации.

Химику часто нужно быстро нарисовать такие две конформации молекулы. Для этого существуют два способа, каждый из которых имеет свои достоинства. Первый способ прост: рисуют вид сбоку на нужную связь, используя при этом жирные клиновидные и штриховые линии, чтобы изобразить связи, не лежащие в плоскости листа (это уже обсуждалось в гл. 16, т. 1). При этом особое внимание уделяется тому, чтобы правильно нарисовать, какие связи лежат в плоскости листа, какие направлены за эту плоскость, а какие связи выходят из плоскости листа в сторону читателя.

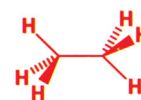
Второй метод заключается в том, что изображают вид на молекулу вдоль выбранной связи С–С спереди (сзади). Такую диаграмму называют **проекцией Ньюмена**. Использование проекций Ньюмена заслуживает нескольких дополнительных комментариев:

- Атом углерода, ближайший к наблюдателю, обозначается пересечением трех фронтальных связей.
- Удаленный от наблюдателя атом углерода, который фактически не виден на этой диаграмме, изображается в виде большой окружности. Хотя это делает перспективу не совсем правильной, но в данном случае это не имеет большого значения.
- Связи между заместителями и удаленным атомом углерода заканчиваются на *окружности* и не продолжают до их пересечения в центре круга.
- Заслоненные связи для наглядности изображаются слегка наклоненными относительно связей с ближайшим атомом углерода (как если бы связь вращалась на очень небольшой угол).

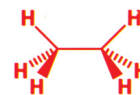
Ниже показаны проекции Ньюмена для заторможенной и заслоненной конформаций этана.



Заторможенная и заслоненная конформации имеют разную энергию: энергия заторможенной конформации на 12 кДж/моль ниже, чем энергия заслоненной, что равно величине барьера вращения. Конечно, существуют и другие конформации, обладающие энергией, промежуточной между этими двумя предельными значениями, и мы можем построить график, зависимости энергии системы от угла поворота вокруг связи С–С. Угол θ между связью С–Н



заторможенная конформация этана



заслоненная конформация этана

► Изображение двугранных углов иногда весьма затруднено. Для этого представьте себе, что две связи С–Н нарисованы на двух противоположных страницах книги. В этом случае диэдральный угол – это угол, который образуют эти страницы, если измерять его, глядя перпендикулярно к корешку переплета.

при ближайшем атоме углерода и связью С–Н при удаленном атоме углерода называется **двугранным** (или **диэдральным**) **углом** (иногда его называют также торсионным углом). В заторможенной конформации $\theta = 60^\circ$, а в заслоненной конформации $\theta = 0^\circ$.

Диаграмма энергетических уровней (рис. 18.1) показывает, что заторможенная конформация соответствует минимуму потенциальной энергии, а заслоненная – максимуму энергии. Это означает, что заслоненная конформация не может быть стабильной, поскольку любое незначительное вращение будет приводить к понижению энергии системы. Фактически большую часть времени молекула будет существовать в заторможенной или почти заторможенной конформации и время от времени быстро проходить через заслоненную конформацию, *переходя* в другую заторможенную конформацию. Это можно сравнить с шариком в упаковке для яиц (рис. 18.2). Шарик будет находиться на дне одной из ячеек. Если аккуратно раскачивать эту упаковку, то шарик будет оставаться в своей ячейке, но будет кружиться по ее стенкам, поднимаясь на сантиметр-другой выше дна и опускаясь обратно. Встряхивая упаковку более сильно, можно добиться того, что шарик достигнет вершины, отделяющей одну ячейку от другой, скатится в новую ячейку и будет кататься теперь внутри этой новой ячейки. Ясно, что он не будет находиться на ребре между ячейками. Время, которое он проведет на этом ребре, очень и очень незначительно.

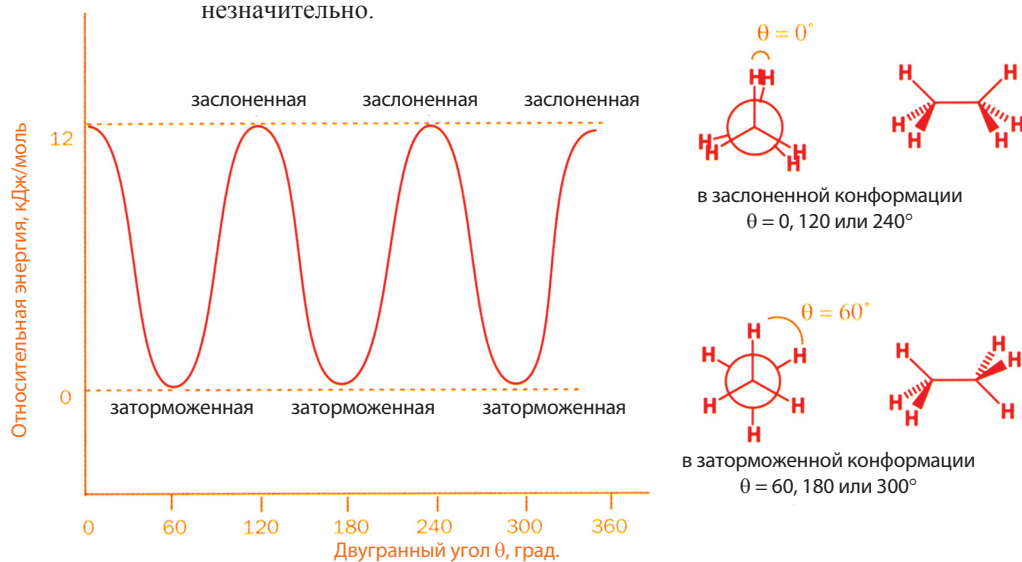


Рис. 18.1. Изменение энергии молекулы этана при вращении вокруг связи С–С.

Но *почему* заслоненная конформация имеет более высокую энергию, чем заторможенная? На первый взгляд, можно подумать, что в заслоненной конформации между атомами водорода имеется некоторое пространственное отталкивание. Однако, как показывают приведенные ниже пространственные модели, это не так. Атомы водорода слишком малы и удалены настолько, что, по существующим оценкам, вклад такого отталкивания в барьер вращения молекулы этана составляет не более 10 %.

Существуют две более важные причины того, почему заторможенная конформация этана ниже по энергии, чем заслоненная. Во-первых, электроны связей отталкивают друг друга, и это отталкивание максимально именно в заслоненной конформации. Во-вторых, имеется слабое стабилизирующее взаимодействие между σ -связывающими орбиталями С–Н одного атома

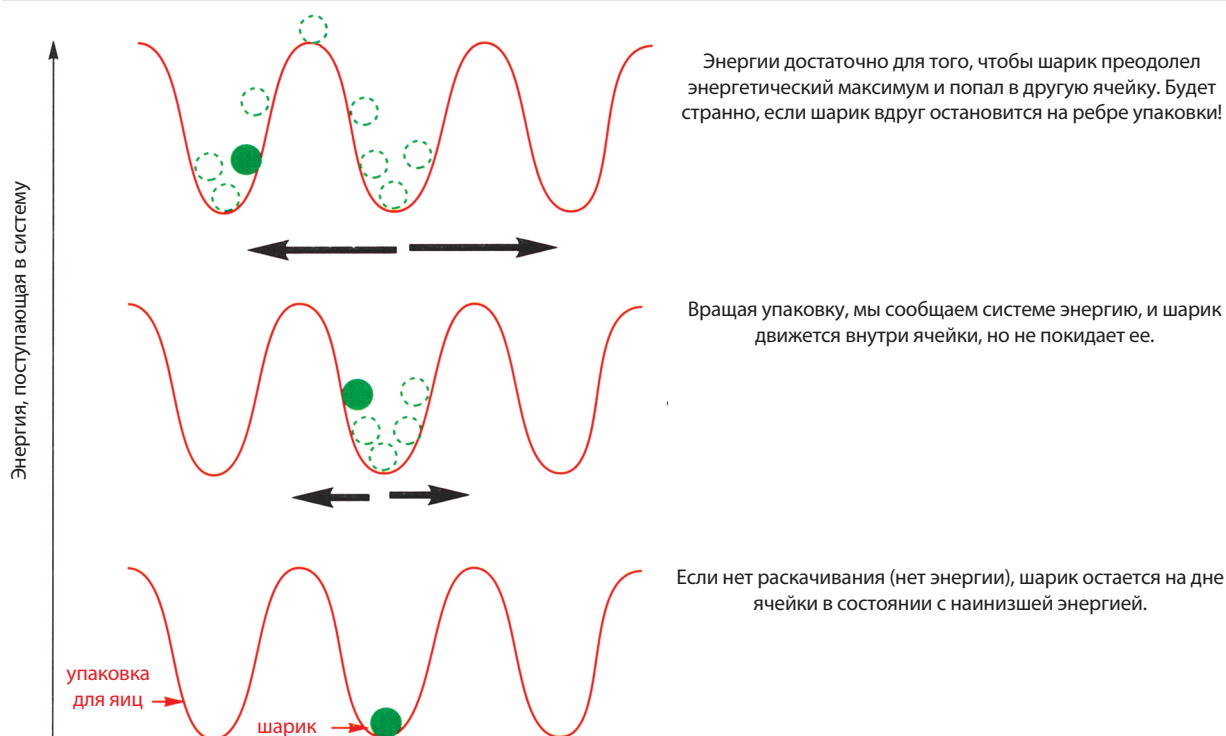


Рис. 18.2. Модель, объясняющая поведение системы в зависимости от поступающей извне энергии.

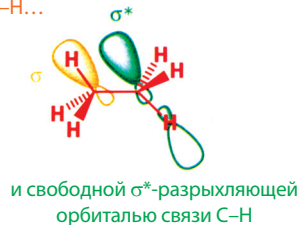
углерода и σ^* -разрыхляющими орбиталями C–H другого атома углерода. Это взаимодействие наиболее эффективно, когда две орбитали точно параллельны, что и наблюдается в заторможенной конформации.

Заслоненная конформация Заторможенная конформация

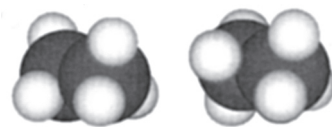
занятые орбитали отталкиваются



стабилизирующее взаимодействие между занятой σ -орбиталью связи C–H...



объемные модели конформаций этана



заслоненная

заторможенная

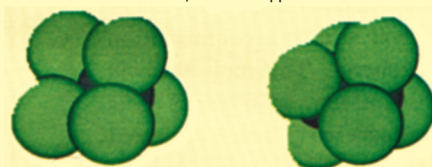
В объемных моделях атомы представляются как сферы, размеры которых определяются вандерваальсовыми радиусами атомов.

Конечно, в действительности каждый из этих трех эффектов вносит свой вклад; величина этого вклада зависит от природы соединения.

Гексахлорэтан

Сравните этан с гексахлорэтаном (C_2Cl_6). Атомы хлора значительно больше по размеру, чем атомы водорода (вандерваальсовы радиусы H равны ~ 130 пм, а Cl – ~ 180 пм), и они действительно мешают друг другу. Это обуславливает увеличение вращательного барьера с 12 кДж/моль в C_2H_6 до 45 кДж/моль в C_2Cl_6 (другие факторы также вносят свой вклад в увеличение барьера).

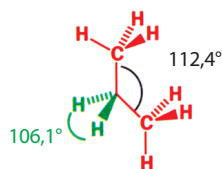
Пространственные модели заслоненной и заторможенной конформаций гексахлорэтана, нарисованные в том же масштабе, что и модели этана



заслоненная

заторможенная

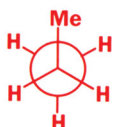
Конформации пропана



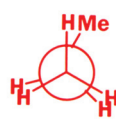
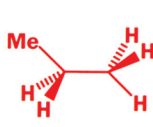
отталкивание между связями C-C больше, чем между связями C-H

Следующий простейший углеводород – пропан. Прежде чем анализировать возможные конформации пропана, рассмотрим сначала его геометрию. Угол C-C-C равен не $109,5^\circ$ (тетраэдрический угол, см. гл. 2 и 4, т. 1), как можно было бы ожидать, а $112,4^\circ$. Следовательно, угол H-C-H при центральном атоме углерода меньше, чем идеальный угол в $109,5^\circ$, и равен только $106,1^\circ$. Это не означает, что две метильные группы при центральном атоме углерода подходят друг к другу достаточно близко для отталкивания между ними; скорее, две связи C-C отталкиваются друг от друга сильнее, чем две связи C-H.

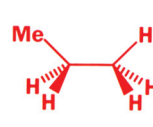
Как и в случае этана, для пропана существуют две предельные конформации: одна с заслоненными связями C-H и C-C, другая – заторможенная.



заторможенная конформация пропана



заслоненная конформация пропана



Обратите внимание на то, что когда мы рисуем заслоненную конформацию, мы слегка отклоняем связи с удаленным атомом от связей с ближайшим атомом, чтобы ясно можно было видеть заместитель. В действительности одна связь расположена точно за другой.

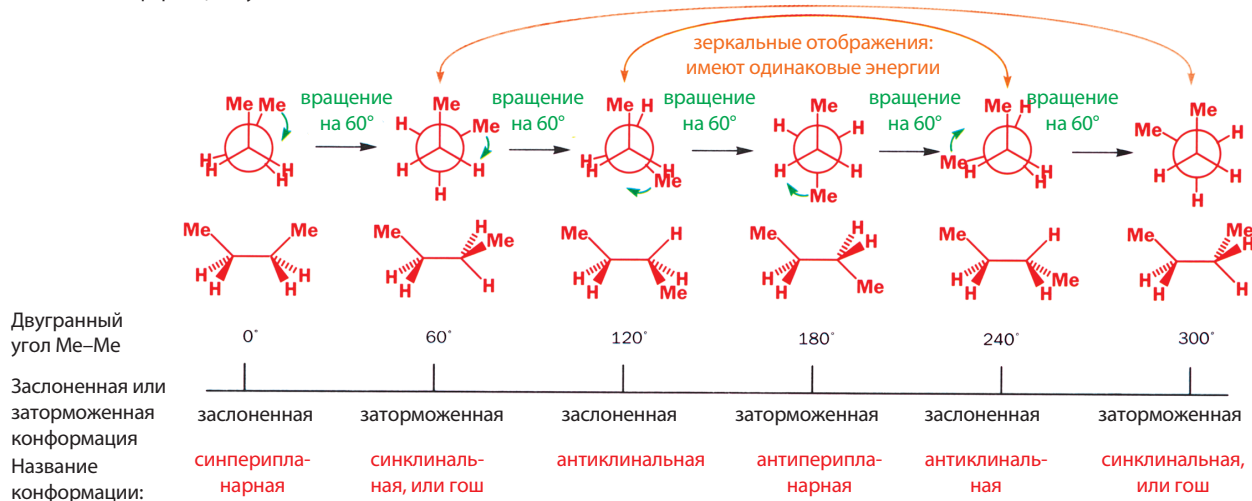
Вращательный барьер в пропане несколько выше, чем в этане: 14 кДж/моль по сравнению с 12 кДж/моль . Это опять-таки отражает большее отталкивание электронов в копланарных связях в заслоненной конформации, а не вклад пространственных взаимодействий. График зависимости энергии от угла вращения вокруг связи C-C в пропане имеет качественно тот же вид, что и для молекулы этана, за исключением того, что высота барьера теперь равна 14 кДж/моль .

Конформации бутана

При переходе к углеводороду бутану мы получаем несколько более сложную картину. В этом случае два атома водорода этана замещены большими метильными группами. Они настолько велики, что пространственное взаимодействие между ними уже вносит значительный вклад в величину барьера вращения. Однако основное отличие заключается в том, что при вращении вокруг центральной связи C-C не все заторможенные конформации оказываются одинаковыми; то же самое можно сказать и о заслоненных конформациях.

зеркальные отображения: имеют одинаковые энергии

Конформации бутана



На предыдущей странице показаны шесть конформаций молекулы бутана при вращении вокруг центральной связи С–С последовательно на 60° .

Посмотрите более внимательно на эти конформации. Конформации с двугранными углами 60 и 300° фактически являются зеркальными отображениями друг друга, так же как и конформации с углами 120 и 240° . При вращении вокруг центральной связи С–С реально существуют только четыре максимума или минимума, имеющих разные энергии: два типа заслоненных конформаций, являющихся максимумами на графике зависимости энергии от угла вращения, и два типа заторможенных конформаций, которые соответствуют энергетическим минимумам. Каждая из этих конформаций имеет свое название. Названия представлены на диаграмме в нижнем ряду. В **синперипланарной** и **антиперипланарной** конформациях две связи С–Ме расположены в одной и той же плоскости; в **синклиальной** (или гош) и **антиклиальной** конформациях эти связи наклонены друг к другу (*син*) или отклонены друг от друга (*анти*).

Прежде чем нарисовать график зависимости энергии молекулы от угла вращения (рис. 18.3), подумаем, на что он мог бы походить. Каждая заслоненная конформация должна быть энергетическим максимумом, но синперипланарная конформация ($\theta = 0^\circ$) будет иметь большую энергию, чем две антиклиальных конформации ($\theta = 120$ и 240°): в синперипланарной конформации одна метильная группа заслоняет другую, в то время как в антиклиальных конформациях каждая метильная группа заслоняет только атом водорода. Заторможенные конформации представляют собой энергетические минимумы, но две метильные группы максимально удалены друг от друга в антиперипланарной конформации, поэтому эта конформация является несколько более глубоким минимумом, чем две синклиальные (гош) конформации.

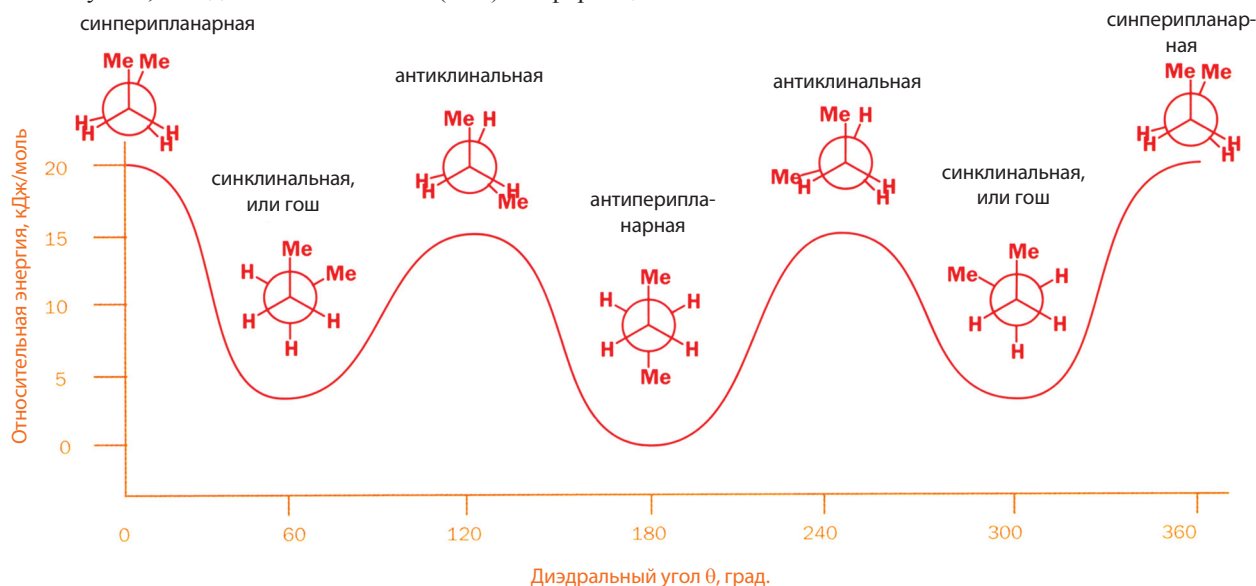


Рис. 18.3. Зависимость энергии молекулы бутана от диэдрального угла MeC–CMe.

Как и в молекуле этана, заслоненные конформации неустойчивы, поэтому любое вращение ведет к более стабильной конформации. Заторможенные конформации стабильны, поскольку каждая из них соответствует минимуму потенциальной энергии. Наиболее стабильна антиперипланарная конформация, в которой две метильные группы максимально удалены друг



В действительности вращение протекает очень быстро: барьер в 20 кДж/моль соответствует (при комнатной температуре) скорости вращения $2 \cdot 10^9 \text{ с}^{-1}$. Эта скорость так высока, что сигналы разных конформеров в спектре ЯМР сливаются (см. с. 24) и наблюдается лишь один набор сигналов, представляющий собой усреднение сигналов двух конформеров.



Теперь вам стало более понятно, почему углеродная цепь представляет собой зигзаг, о чем впервые было сказано в гл. 2 (т. 1), когда мы учились рисовать молекулы наиболее реалистично. Именно это очертание вы получите, если дать возможность всем связям C—C принять антиперипланарную конформацию, которая наиболее устойчива для любого линейного алкана.



Несколько раз мы уже использовали представления о циклическом напряжении для объяснения реакционной способности и спектров циклических молекул.

от друга. Следовательно, можно представить, что молекула бутана существует в синклиальной и антиперипланарной конформациях, которые быстро превращаются друг в друга через заслоненные конформации. Заслоненные конформации соответствуют максимумам энергии и, следовательно, они являются переходными состояниями при взаимопревращениях между этими двумя конформерами.

Если бы удалось замедлить быстрое взаимопревращение конформеров бутана (например, охлаждением до очень низкой температуры), то можно было выделить три стабильные конформации: антиперипланарную и две синклиальные. Они представляют собой определенный тип изомеров, которые называют *конформационными изомерами* или, коротко, **конформерами**.

• Конформации и конформеры

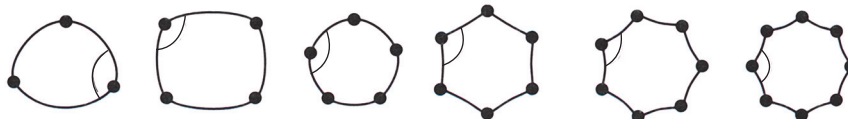
Бутан может существовать в бесконечно большом числе *конформаций* (мы показали здесь шесть наиболее важных), но только три из них являются *конформерами* (соответствуют минимумам потенциальной энергии), а именно: две синклиальных (гош) конформации и антиперипланарная конформация.

В гл. 19 вы узнаете, что без детального конформационного анализа ациклических соединений невозможно объяснить образование тех или иных продуктов в реакциях элиминирования. Для этого необходимо рассмотреть конформации исходных соединений и переходных состояний. Но сначала используем эти идеи при обсуждения конформаций циклических соединений.

Напряжение в циклах

До сих пор мы не обсуждали, как правильно представить себе строение циклических соединений. Мы рисовали все циклы плоскими, хотя на самом деле это не так. В данном разделе вы научитесь более правильно рисовать циклические молекулы и понимать свойства различных конформаций, которые могут принимать циклические соединения.

Допустим, что в полностью насыщенном цикле, образованном только атомами углерода, все атомы имеют sp^3 -гибридизацию. Тогда каждый валентный угол в идеале должен быть равен $109,5^\circ$. Однако, если цикл плоский, то валентные углы при атомах углерода не могут принимать любые значения, поскольку в этом случае внутренние углы в цикле определяются только числом образующих цикл атомов. Если этот угол отличается от идеального значения $109,5^\circ$, то молекула будет испытывать пространственные напряжения определенного типа (их называют угловыми напряжениями). Лучше всего это видно на приведенной ниже схеме, где все атомы цикла должны лежать в одной плоскости. Чем более изогнуты связи на этом рисунке, тем больше напряжение в соответствующей циклической молекуле. В молекуле, где нет таких напряжений, связи были бы представлены прямыми линиями.



все внутренние углы равны $109,5^\circ$

Обратите внимание на то, что в малых циклах кривые связей изогнуты наружу, в то время как в больших циклах они изогнуты внутрь цикла. В табл. 18.1 даны значения внутренних углов правильных многоугольников и величины

углового напряжения в пересчете на атом углерода, описываемые как отклонения величины угла от идеального тетраэдрического угла в $109,5^\circ$.

Таблица 18.1

Число атомов в цикле	Внутренний угол в плоском многоугольнике, град.	Отклонение величины угла от $109,5^\circ$, град.
3	60	49,5
4	90	19,5
5	108	1,5
6	120	-10,5
7	128,5	-19
8	135	-25,5

На основании этих данных на рис. 18.4 изображена зависимость величины циклического напряжения в пересчете на один атом углерода в плоских циклах от числа атомов углерода (от 3 до 17) в цикле. При этом не важно, будут ли связи изогнуты наружу или внутрь цикла, приведены только значения самого напряжения.

Из анализа данных, представленных на рис. 18.4, вытекают следующие закономерности:

- Циклическое напряжение наибольшее для трехчленных циклов, но быстро уменьшается при переходе к четырехчленному циклу и достигает минимального значения в случае пятичленного цикла.
- Для плоских циклических молекул циклическое напряжение наименьшее в пятичленном цикле.
- По мере увеличения числа атомов в цикле (шесть и более) увеличение размера цикла сопровождается постепенным ростом циклического напряжения, хотя и не столь быстрым.

Однако необходимо найти способ измерения напряжения в реальных соединениях, а не исходить только из теоретической оценки отклонения угла в плоском цикле от тетраэдрического. Тогда полученные величины можно будет сравнить с теоретическими значениями. Хорошей мерой напряжений в реальных циклических молекулах служит теплота их сгорания. Посмотрите на приведенные в табл. 18.2 значения теплот сгорания простых линейных алканов. Вы увидите удивительную вещь – для любых двух соединений этого ряда, отличающихся на один атом углерода, разность теплот сгорания практически постоянна и составляет примерно -660 кДж/моль.

■ Теплоту сгорания мы уже использовали в гл. 7 (т. 1) как меру ароматической стабилизации бензола.

Таблица 18.2. Теплоты сгорания некоторых линейных алканов

Линейный алкан	n в $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$	$-\Delta H_{\text{сгорания}}$, кДж/моль	Разность теплот сгорания, кДж/моль
Этан	0	1560	
Пропан	1	2220	660
Бутан	2	2877	657
Пентан	3	3536	659
Гексан	4	4194	658
Гептан	5	4853	659
Октан	6	5511	658
Нонан	7	6171	660
Декан	8	6829	658
Ундекан	9	7487	658
Додекан	10	8148	661

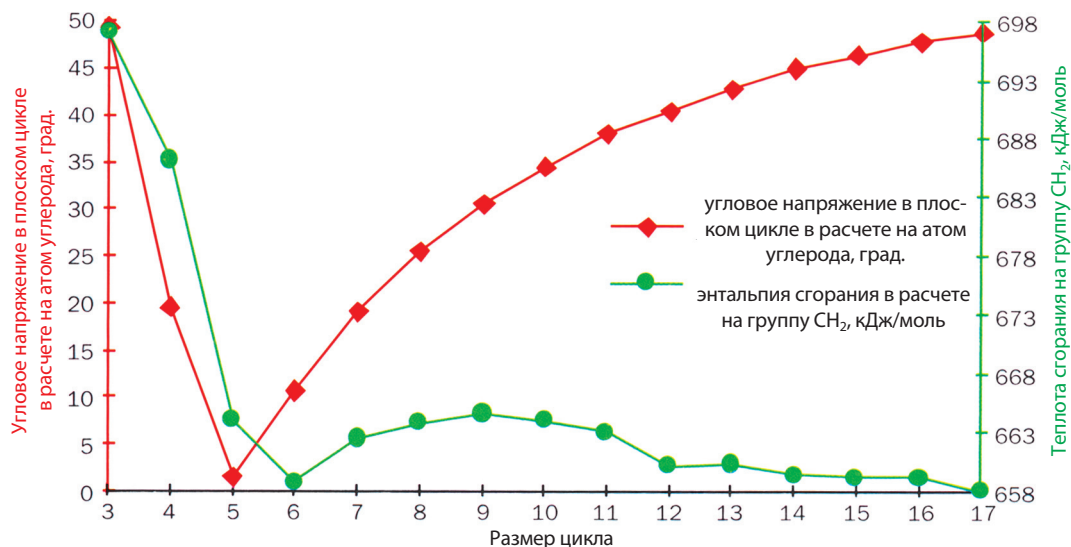


Рис. 18.4. Напряженность циклов разного размера.

Разумно предположить, что в молекулах линейных алканов отсутствует пространственное напряжение. Тогда каждая дополнительная метиленовая группа ($-\text{CH}_2-$) вносит в теплоту сгорания алкана в среднем дополнительно 658,7 кДж/моль. Циклоалканы $(\text{CH}_2)_n$ — это несколько метиленовых групп, соединенных между собой в цикл. Если в циклоалкане отсутствуют пространственные напряжения, то теплота его сгорания должна быть равна $(n \cdot 658,7)$ кДж/моль. Однако если в цикле существуют такие напряжения, то цикл будет менее стабильным, т. е. его энергия растет. Следовательно, при сгорании такого циклического соединения будет выделяться большее количество энергии (рис. 18.5).

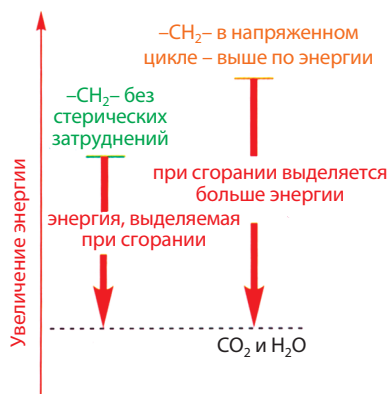


Рис. 18.5. Напряженность цикла и теплота сгорания соединения.

Добавим к графику зависимости углового напряжения значения теплот сгорания в пересчете на группу CH_2 для цикла любого размера (рис. 18.4).

Для кривой, выделенной зеленым цветом, обратите внимание на следующее:

- Наибольшее напряжение наблюдается в трехчленном цикле молекулы циклопропана ($n = 3$).

- Напряжение быстро уменьшается с увеличением размера цикла и достигает минимального значения для циклогексана, а не циклопентана, как можно было бы предположить на основании расчета внутренних углов в правильных плоских многоугольниках.
- Затем напряжение увеличивается, но не так быстро, как это можно было бы предположить из расчета отклонения внутренних углов в многоугольнике от оптимального тетраэдрического значения; оно достигает максимума при $n = 9$, а затем снова начинает уменьшаться
- После достижения $n = 14$ напряжение не растет при дальнейшем увеличении размера цикла, а остается приблизительно постоянным
- Циклогексан ($n = 6$) и большие циклоалканы ($n \geq 14$) характеризуются теплотой сгорания на группу CH_2 , равной примерно 658 кДж/моль. Это значение совпадает с величиной вклада группы CH_2 в теплоту сгорания линейных алканов. Иначе говоря, в *этих молекулах практически отсутствуют какие-либо пространственные напряжения*.

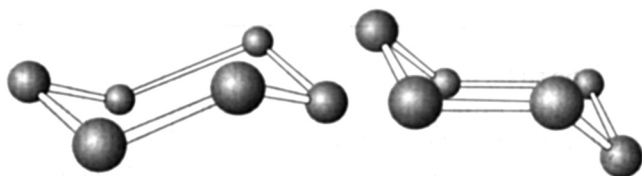
Чем обусловлены различия в этих двух графиках? В частности, нужно понять:

- почему шестичленные циклы и очень большие циклы фактически не имеют пространственных напряжений;
- почему в пятичленном цикле несмотря на то, что валентные углы в плоской структуре равны почти $109,5^\circ$, все же имеется определенное циклическое напряжение.

Ответ на первый вопрос заключается в том, что предположение о планарности циклов было некорректным. Легко видеть, что большие циклы могут принимать самые разные конформации так же просто, как это делают ациклические соединения. В случае шестичленного цикла ответ, однако, не столь очевиден.

Шестичленные циклы

Соединив вместе шесть тетраэдрических атомов углерода, вы обнаружите, что в результате получили молекулу примерно такого вида, как показано ниже:



углеродный скелет циклогексана

циклогексан как «кресло»



С полной уверенностью можно сказать, что все атомы углерода не лежат в одной плоскости и что в этой молекуле отсутствуют стерические затруднения, поскольку все валентные углы равны $109,5^\circ$. Приложив усилие, вы можете придавить эту модель к столу, заставляя все атомы оказаться в одной плоскости, но когда вы ее отпустите, она тут же примет свою первоначальную геометрию. Если вы посмотрите на модель с одной стороны (изображена выше справа), то увидите, что четыре атома углерода находятся в одной плоскости, пятый – выше плоскости, а шестой – ниже ее (хотя важно помнить, что все шесть атомов идентичны; вы можете проверить это, вращая вашу модель).

▶ В зависимости от размера циклы подразделяются на малые, нормальные, средние и большие.

малые, $n = 3$ или 4

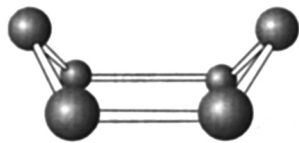
нормальные, $n = 5, 6$ или 7

средние, $n = 8-13$

большие, $n \geq 14$

Эта классификация вполне оправдана, поскольку различные по размеру циклы проявляют разные свойства, и способы получения различны. Из анализа данных, приведенных на рис. 18.4, такое разделение на группы кажется вполне очевидным.

▶ Наиболее легкий способ понять, какой вид могут принимать те или иные молекулы, заключается в построении моделей этих молекул. Мы настоятельно рекомендуем вам делать это!



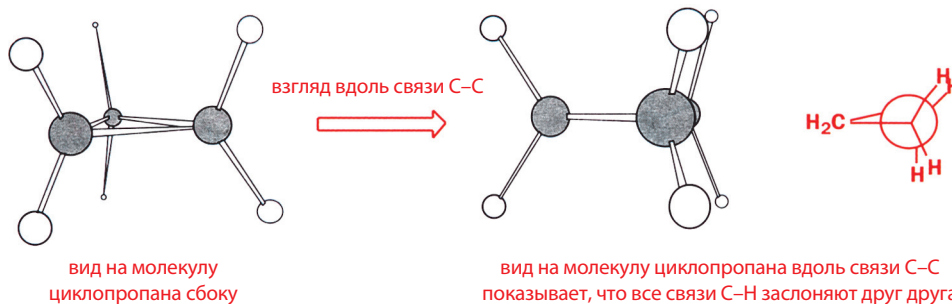
циклогексан в конформации
ванны

Подобное расположение атомов углерода в цикле послужило основой довольно выразительного названия данной конформации – **конформация кресла**.

Для циклогексана возможна и другая конформация, называемая **конформацией лодки** (или **конформацией ванны**). В такой конформации четыре атома углерода также расположены в одной плоскости, однако два других атома находятся выше этой плоскости. В такой конформации не все атомы идентичны: четыре атома, лежащие в одной плоскости, отличаются от атомов, расположенных выше плоскости. Эта конформация циклогексана неустойчива несмотря на то, что в ней все валентные углы равны $109,5^\circ$, т. е. пространственные напряжения, вызванные искажением валентных углов отсутствуют. Для того чтобы понять, почему конформация лодки нестабильна, мы должны вернуться несколько назад и ответить на вопрос: почему в циклопентане существуют пространственные напряжения, хотя в его плоской конформации валентные углы имеют практически идеальное тетраэдрическое значение.

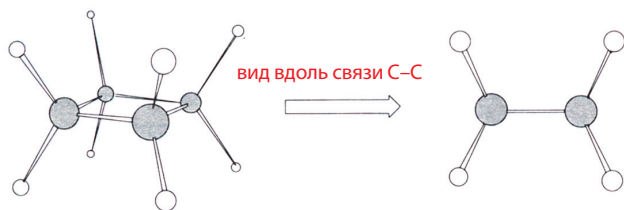
Циклы меньшего размера (трех-, четырех- и пятичленные)

Три атома углерода в молекуле циклопропана лежат в одной плоскости, поскольку плоскость можно провести через три любые точки. Все длины связей С–С в циклопропане одинаковы, т. е. три атома углерода расположены в вершинах равностороннего треугольника. Из большого значения теплоты сгорания в пересчете на одну метиленовую группу (с. 16) мы знаем, что в этой молекуле существуют серьезные пространственные напряжения, обусловленные в основном очень большим отклонением валентных углов от идеального тетраэдрического значения $109,5^\circ$ для sp^3 -гибридизованного атома углерода. Однако это не единственный фактор. Если мы посмотрим вдоль одной из связей С–С, то увидим другую причину пространственного напряжения: все связи С–Н в этой молекуле заслоняют друг друга; такой вид пространственного напряжения называют торсионным.



Заслоненная конформация этана соответствует энергетическому максимуму, и любой поворот приводит к более стабильной конформации. В молекуле циклопропана вращение вокруг любой связи С–С невозможно, поэтому все связи С–Н неизбежно должны находиться в заслоненном положении относительно своих соседей.

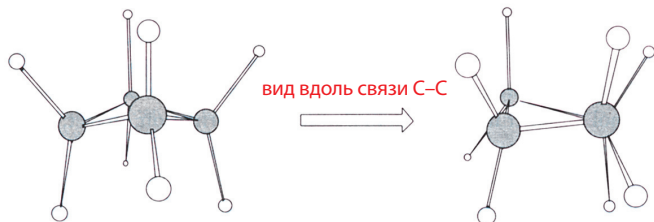
Фактически в любой плоской конформации все связи С–Н находятся в заслоненном положении относительно связей С–Н при соседних атомах углерода. В результате в циклобутане плоская конформация искажается. Это уменьшает торсионное напряжение, хотя изгибание еще более уменьшает валентный угол С–С–С, что ведет к увеличению углового напряжения в молекуле. Поэтому циклобутан принимает в итоге складчатую, или «крылоподобную», конформацию.



вид вдоль связи C–C

плоский циклобутан (реально не существующая конформация)

вид сбоку на плоский циклобутан показывает заслоненные связи C–H



вид вдоль связи C–C

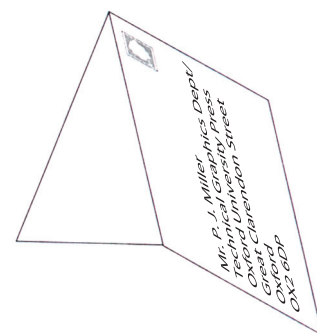
складчатая конформация циклобутана («крыло»)

связи C–H не полностью заслонены

Это объясняет, почему циклопентан не свободен от пространственных напряжений, хотя в его плоской конформации углы связей C–C–C близки к $109,5^\circ$. Данные по теплотам сгорания отражают суммарное напряжение в молекуле, а не только вклад углового напряжения. В плоском циклопентане пространственные напряжения связаны с тем, что соседние связи C–H заслоняют друг друга (торсионное напряжение). Как и циклобутан, циклопентан изгибается и становится неплоским. Это уменьшает торсионные напряжения, но в результате увеличивается угловое напряжение. Таким образом, какую бы геометрию ни приняла молекула, она всегда будет испытывать некоторое пространственное напряжение. Конформация с минимальной энергией представляет собой баланс между двумя противоположными эффектами. Циклопентан в итоге принимает геометрию, напоминающую «открытый конверт», когда четыре атома углерода лежат в одной плоскости, а пятый – выше или ниже ее. При этом атомы углерода в цикле непрерывно и быстро меняют свои положения и из плоскости по очереди выходит то один, то другой из них. Поэтому конформационные свойства циклопентанов не столь хорошо определены, как конформационные свойства циклогексанов, к которым мы вновь возвращаемся.

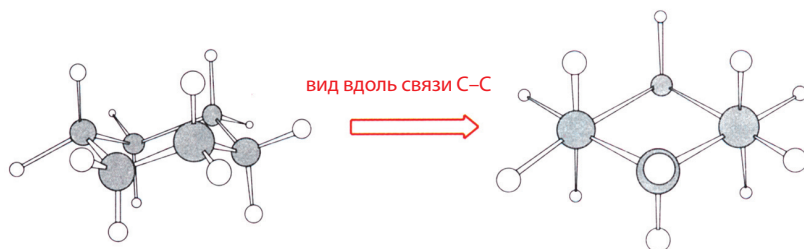
Конформации и реакции циклопентанов мы рассмотрим в гл. 33.

конформация «открытого конверта» молекулы циклопентана



Более подробное рассмотрение циклогексана

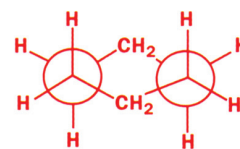
Данные по теплотам сгорания показывают, что циклогексан практически свободен как от торсионного напряжения, вызванного образованием заслоненных конформаций, так и от углового напряжения. Это хорошо видно на показанной ниже модели кресловидной конформации циклогексана, где изображены также все атомы водорода.



вид вдоль связи C–C

вид сбоку на кресловидную конформацию циклогексана

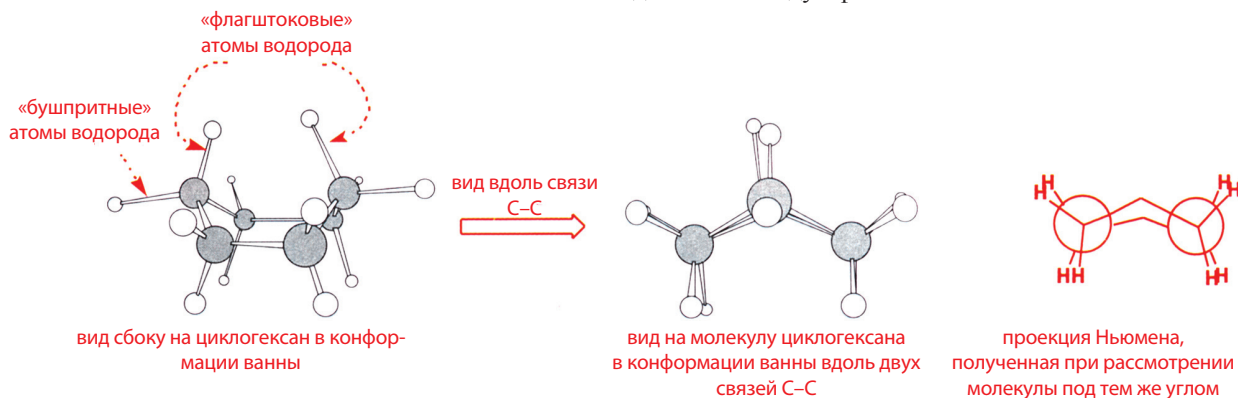
вид на молекулу циклогексана вдоль двух связей C–C



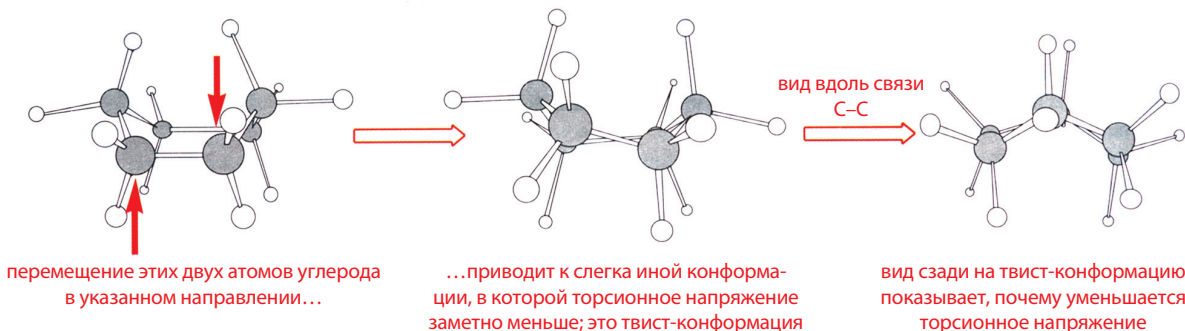
проекция Ньюмена, полученная при рассмотрении молекулы под тем же углом

Если смотреть на молекулу циклогексана вдоль двух связей С–С, то хорошо видно, что в кресловидной конформации связи С–Н не заслоняют друг друга. Фактически все связи находятся в заторможенной конформации, что обеспечивает минимально возможную энергию молекулы. Именно поэтому в молекуле циклогексана пространственные напряжения отсутствуют.

Иначе обстоит дело в случае конформации ванны (лодки), в которой все связи С–Н заслоняют друг друга, и, кроме того, имеется дополнительное нежелательное взаимодействие между «флажстоковыми» связями С–Н.



Это объясняет, почему конформация ванны является существенно менее важной, чем конформация кресла. Несмотря на то что в обеих конформациях отсутствует угловое напряжение, торсионное напряжение в конформации ванны повышает ее энергию примерно на 25 кДж/моль по сравнению с конформацией кресла. Фактически, как мы увидим позднее, конформация ванны соответствует максимуму энергии, а конформация кресла соответствует минимуму на поверхности потенциальной энергии. Ранее мы видели, что торсионное напряжение в плоских молекулах циклобутана и цикlopentана может быть уменьшено изгибанием цикла. То же самое справедливо и для циклогексана в конформации ванны. Торсионное напряжение можно несколько уменьшить, если две «боковые» связи С–С несколько наклонить относительно друг друга.

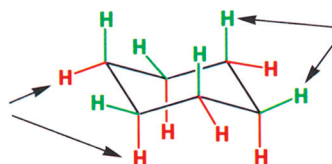


Это изгибание приводит к несколько другой конформации циклогексана, которую называют **твист-конформацией**. Хотя эта конформация и выше по энергии, чем кресловидная конформация, она примерно на 4 кДж/моль стабильнее, чем конформация ванны. Как мы увидим позднее, это локальный энергетический минимум. Циклогексан существует в виде двух стабильных конформеров: кресло и твист-форма. Конформация кресла приблизительно на 21 кДж/моль ниже по энергии, чем твист-форма.

Как нарисовать циклогексан

Посмотрите еще раз на конформацию кресла, приведенную на с. 19. Все шесть атомов углерода в ней идентичны, но имеются два типа протонов. Шесть связей С–Н в молекуле направлены вертикально вверх или вниз. Атомы водорода таких связей называют **аксиальными**. А шесть связей другого типа направлены в сторону от кольца. Атомы водорода таких связей называют **экваториальными**.

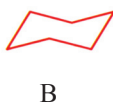
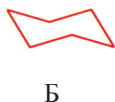
эти атомы водорода направлены «вниз» относительно своих соседей, связанных с тем же атомом углерода



эти атомы водорода направлены «вверх» относительно своих соседей, связанных с тем же атомом углерода

Переходя от одного атома углерода к другому по окружности цикла, мы увидим, что один атом водорода каждой группы CH_2 направлен вверх по отношению к «плоскости» цикла, а другой – вниз. При этом атомы водорода, направленные «вверх», поочередно оказываются то аксиальными, то экваториальными. То же справедливо и для атомов, направленных вниз.

Прежде чем продолжить обсуждение, важно научиться правильно рисовать молекулу циклогексана. Чтобы не загромождать структуру индексами С и Н, обычно рисуют циклогексан в виде одной из приведенных ниже формул:



До сих пор для изображения циклогексана мы просто использовали формулу А, представляющую собой правильный шестиугольник. Хотя эта структура и не совсем правильная, она все же остается весьма полезной. Более правильные структуры Б и В (которые в действительности представляют собой просто вид на молекулу циклогексана под разными углами) требуют некоторой практики, чтобы их правильно рисовать. Ниже показан рекомендованный способ изображения молекулы циклогексана.

Принципы изображения молекулы циклогексана

Углеродный скелет

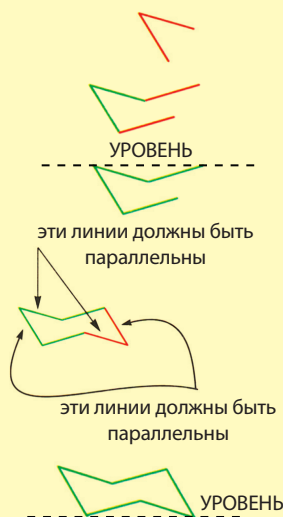
Попытка нарисовать кресловидную форму циклогексана, не отрывая карандаш от бумаги, может привести просто к ужасному рисунку. Более легкий и надежный способ заключается в рисовании кресловидной конформации, начиная с какого-то одного конца молекулы.

После этого рисуют две параллельные линии равной длины.

На этой стадии рисунка нужно проследить за тем, чтобы верхняя часть новой линии заканчивалась на том же уровне, что и верхняя часть первой пары линий.

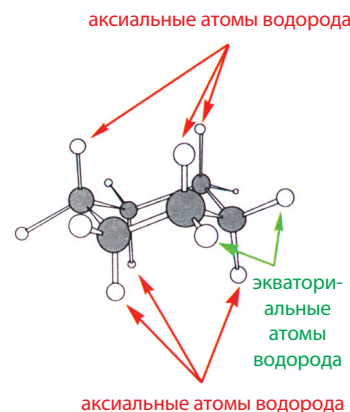
Наконец, добавляются две последние линии. Как показано на рисунке, эти линии должны быть параллельны первой паре линий.

Низшие точки на рисунке также должны находиться на одном уровне.



► **Локальный энергетический минимум** – это минимум на поверхности потенциальной энергии, не являющийся, однако, самым глубоким из возможных минимумов; последний называют **глобальным энергетическим минимумом**. Небольшие изменения в конформации будут увеличивать энергию молекулы, но после значительного изменения энергия оказывается ниже. Например, синклиальная (гош) конформация бутана представляет собой локальный минимум энергии, а антиперипланарная конформация – глобальный энергетический минимум.

■ Сравните с экватором и осью Земли: экваториальные связи расположены по экватору молекулы.

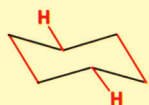


Добавление атомов водорода

Для многих это наиболее сложная часть рисунка. Помните, что вы собираетесь изобразить каждый атом углерода так, чтобы он казался тетраэдрическим. Заметьте, что обычно мы не используем жирные и пунктирные линии для изображения связей, чтобы не усложнять рисунок.

Нарисовать аксиальные связи относительно легко. Они должны быть направлены вертикально вверх и вниз для всех атомов углерода в цикле.

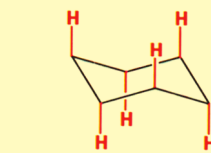
Чтобы нарисовать экваториальные связи, требуется больше внимания и осторожности. Помните, что каждая экваториальная связь должна быть параллельна двум связям C–C.



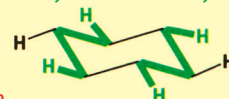
все связи, выделенные красным цветом, параллельны



нарисуем все шесть экваториальных связей C–H

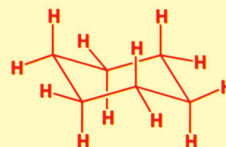


обратите внимание, что эта часть молекулы похожа на букву W...



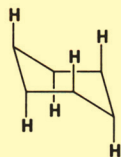
... а эта – на букву M

Полный рисунок со всеми атомами водорода должен выглядеть примерно так:

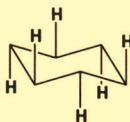


Обычные ошибки

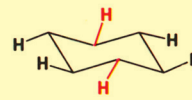
Если вы будете полностью следовать приведенным выше рекомендациям изображения кресловидной конформации, то получите хорошую конформационную диаграмму. Однако приведем здесь также некоторые обычные ошибки, чтобы показать вам, чего вы не должны делать ни в коем случае!



Кресло нарисовано так, что центральные связи расположены горизонтально, поэтому верхние точки кресла оказываются не на одном уровне. Это означает, что аксиальные атомы водорода теперь нельзя нарисовать вертикально

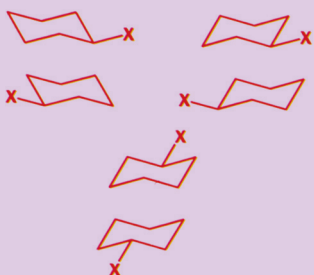


Аксиальные водороды нарисованы попеременно вверх и вниз не при тех атомах углерода. Такая структура невозможна, поскольку атомы углерода в ней не могут быть тетраэдрическими.



Атомы водорода, выделенные красным цветом, нарисованы под неверным углом. Проверьте параллельность линий и сходство фрагментов молекулы с буквами W и M.

Существует только один экваториальный конформер и один аксиальный конформер. Убедитесь сами в том, что эти рисунки представляют собой одну и ту же конформацию и отличаются только тем, что эта конформация нарисована под разными углами зрения.



Инверсия цикла в циклогексane

Поскольку кресловидный конформер является предпочтительной конформацией циклогексана, каким должен быть его спектр ЯМР ^{13}C ? Все шесть атомов углерода в нем одинаковы, поэтому в спектре должен быть только один сигнал. И это действительно так: спектр ЯМР ^{13}C содержит только один сигнал при 25,2 м. д. А что можно сказать о спектре ЯМР ^1H ? В кресловидной конформации имеются два типа протонов (аксиальные и экваториальные), которые должны давать разные резонансные сигналы, поэтому можно ожидать появления двух сигналов. При этом каждый будет иметь расщепления за счет спин-спиновой взаимодействия с соседними протонами. В действительности в спектре ЯМР ^1H при комнатной температуре наблюдается *только один* сигнал при 1,40 м. д.

В спектрах монозамещенного циклогексана мы должны были бы обнаружить сигналы двух изомеров: в одном из них заместитель должен занимать аксиальное положение, а в другом – экваториальное, однако при комнатной температуре мы снова видим лишь один набор сигналов.

Ситуация изменяется, если проводить измерение спектра ЯМР при низкой температуре. Тогда мы увидим присутствие двух изомеров, и это дает нам ключ к пониманию того, что происходит: два конформера быстро превращаются друг в друга при комнатной температуре, но это взаимопревращение становится медленным при понижении температуры. Напоминаем, что ЯМР не может обнаружить различия между тремя стабильными конформерами бутана (две синклиальных и одна антиперипланарная конформации), поскольку все они так быстро превращаются друг в друга, что мы видим только их усредненный сигнал. То же происходит и в случае циклогексана, но вместо вращения вокруг связей C—C (без разрыва какой-либо связи!) циклогексан претерпевает **инверсию кольца**. В результате инверсии кольца все аксиальные связи становятся экваториальными и наоборот.

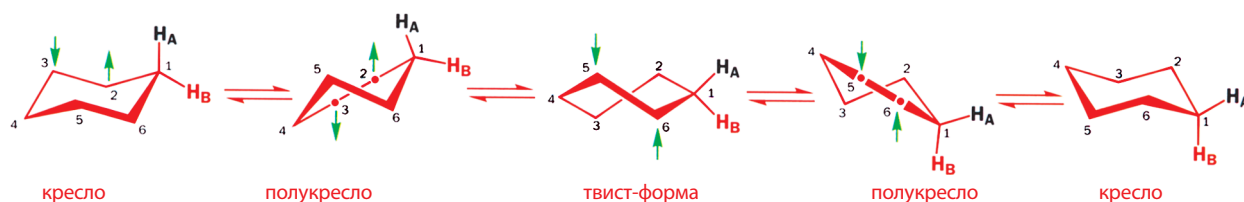


инверсия кольца для монозамещенного циклогексана;
обратите внимание, что атом водорода, который первоначально был аксиальным, стал экваториальным

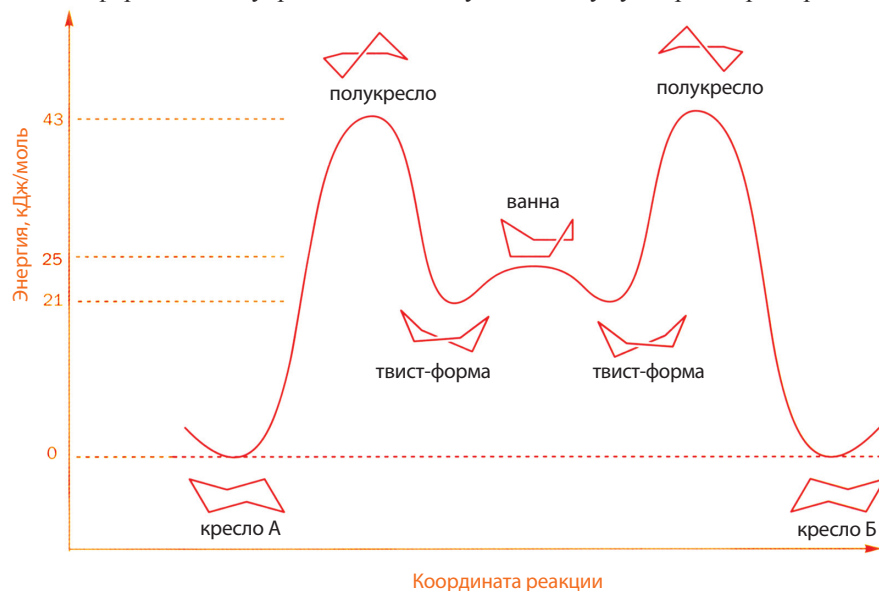


► Постройте модель циклогексана и осуществите сами инверсию кольца.

Суммарный процесс инверсии можно разбить на стадии перехода между различными конформациями, как это продемонстрировано ниже. Стрелки зеленого цвета показывают направление, в котором тот или иной атом углерода должен двигаться, чтобы осуществился переход в следующую конформацию.



Энергетический профиль процесса инверсии цикла (рис. 18.6) показывает, что конформация полукресла соответствует максимуму энергии при переходе



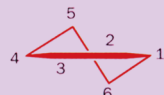
► Здесь уместно напомнить, о чем говорилось в гл. 13 (т. 1). Приведенный энергетический профиль показывает превращение одного кресла в другое через две твист-формы, являющиеся *интермедиатами* (локальные энергетические минимумы). Между этими минимумами находятся энергетические максимумы, которые соответствуют *переходным состояниям* процесса. Процесс инверсии цикла показан как движение системы вдоль некоторой условной «координаты реакции».

Рис. 18.6. Энергетический профиль взаимопревращений разных конформаций молекулы циклогексана.

от конформации кресла к твист-форме. Конформация ванны представляет собой максимум энергии при переходе между двумя зеркальными отображениями твист-конформеров, причем второй из них превращается в новую кресловидную конформацию через другую конформацию полукресла.



В конформации **полукресла** четыре соседних атома углерода находятся в одной плоскости, пятый атом расположен выше этой плоскости, а шестой – ниже ее. Позднее вы вновь встретите эту конформацию; она представляет, например, энергетический минимум для молекулы циклогексена.



наиболее простой способ изображения конформации полукресла. Атомы углерода 1–4 находятся в одной плоскости



альтернативное (перспективное) изображение конформации полукресла

Твист-форму циклогексана также можно нарисовать несколькими способами:



наиболее простой способ изображения твист-формы циклогексана...



...хотя увидеть, почему этот конформер называют также искаженной ванной, легче на этом рисунке

Скорости и спектроскопия

Спектрометры ЯМР можно сравнить с фотокамерами, фотографирующими с выдержкой примерно 1/1000 с. Если что-либо происходит с большей скоростью, то мы получим фотографию с расплывающимся рисунком; если же предметы движутся медленнее, то мы получим четкую фотографию. Фактически более точное число для «выдержки» спектрометра ЯМР (не настоящей выдержки, это только образное сравнение!) дается выражением

$$k = \frac{\pi \Delta \nu}{\sqrt{2}} = 2,22 \cdot \Delta \nu$$

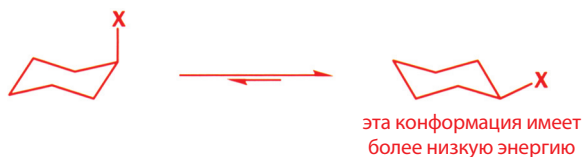
где k – наибольшая скорость обмена, при которой все еще получают индивидуальные сигналы, а $\Delta \nu$ – разность резонансных частот сигналов в спектре ЯМР, выраженная в герцах. Например, при использовании спектрометра ЯМР с рабочей частотой 200 МГц два сигнала отличаются на 0,5 м. д. Это соответствует 100 Гц, поэтому для любого процесса обмена, протекающего со скоростью меньшей, чем 222 с^{-1} , в спектре ЯМР все еще будут появляться два отдельных сигнала. Если же процесс протекает со скоростью большей, чем 222 с^{-1} , будет виден только усредненный сигнал.

Приведенное выше уравнение справедливо для любого спектроскопического метода, если только мы можем выразить разность в положениях сигналов или полос поглощения в герцах. Например, разность частот двух полос поглощения в ИК-спектре, равная 100 см^{-1} , соответствует разности в длинах волн в $0,01 \text{ см}$ ($1 \cdot 10^{-4} \text{ м}$) или разности в частотах в $3 \cdot 10^{12} \text{ с}^{-1}$. ИК-Спектроскопия позволяет детектировать изменения, которые происходят намного быстрее, чем те, которые можно фиксировать методом ЯМР; ее «выдержка» составляет примерно одну триллионную долю секунды.

Замещенные циклогексаны

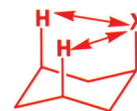
Для монозамещенного циклогексана возможны два разных кресловидных конформера: в одном заместитель находится в аксиальном положении, в другом – в экваториальном. Два кресловидных конформера находятся в быстром равновесии (этот процесс мы только что описали), но отличаются по своей энергии. Почти во всех случаях *конформер с аксиальным заместителем*

имеет более высокую энергию, поэтому он присутствует в равновесной смеси в меньшем количестве.

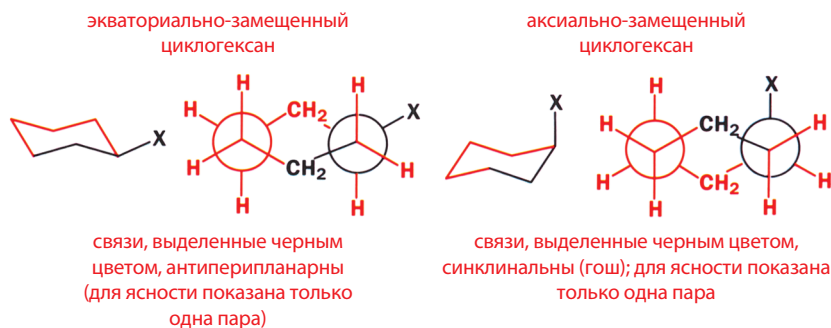


Например, для метилциклогексана ($X = \text{CH}_3$) энергия конформера с аксиальной метильной группой на 7,3 кДж/моль выше, чем энергия конформера с экваториальной метильной группой. Эта разность в энергиях соответствует соотношению между экваториальным и аксиальным конформерами при 25 °С, равному 20:1.

Энергия аксиального конформера выше, чем экваториального по двум причинам. Во-первых, аксиальный конформер дестабилизирован отталкиванием между аксиальной группой X и двумя аксиальными атомами водорода, расположенными на той же стороне цикла. Это взаимодействие называют **1,3-диаксиальным взаимодействием**. С увеличением размера группы X взаимодействие становится все более сильным, поэтому доля аксиального конформера уменьшается.



Во-вторых, в экваториальном конформере связь C–X антиперипланарна по отношению к двум связям C–C, в то время как в аксиальном конформере связь C–X синклиналина (гош) по отношению к связям C–C.



В табл. 18.3 показано, насколько конформер с экваториальным заместителем стабильнее конформера с аксиальным заместителем для разных групп X.



$$K = \frac{\text{концентрация экваториального конформера}}{\text{концентрация аксиального конформера}}$$

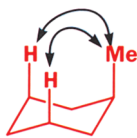
Таблица 18.3

X	Константа равновесия K	Разность в энергиях аксиального и экваториального конформеров, кДж/моль	Содержание конформера с заместителем в экваториальном положении, %
H	1	0	50
Me	19	7,3	95
Et	20	7,5	95
i-Pr	42	9,3	98
t-Bu	>3000	>20	>99,9
OMe	2,7	2,5	73
Ph	110	11,7	99

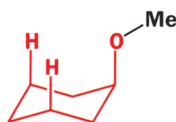
Обратите внимание на следующие моменты.

- Три колонки в табл. 18.3 представляют собой три разных способа выражения одной и той же информации. Однако, когда мы смотрим только на данные, приведенные в последней колонке, не сразу становится очевидно, насколько экваториальный конформер предпочтительнее, чем аксиальный. Мы видим, что для широкого ряда производных циклогексана, например метил-, этил-, изопропил-, *трет*-бутил- и фенилзамещенного, доля экваториального конформера составляет 95 % или более. Однако изучение констант равновесия позволяет получить более четкую картину.
- Количество присутствующего в смеси экваториального конформера увеличивается в ряду $\text{Me} < \text{Et} < i\text{-Pr} < t\text{-Bu}$ но, возможно, не в той степени, как вы ожидали. Этильная группа *должна* физически быть больше, чем метильная группа, но разница в константах равновесия практически отсутствует. При переходе от Et к *i*-Pr константа равновесия увеличивается только в два раза, но для *трет*-бутилциклогексана, по оценке, экваториальный конформер в 3000 раз предпочтительнее аксиального.
- Такая же аномалия наблюдается в случае метоксигруппы: доля конформера с аксиальной метоксигруппой существенно больше, чем доля конформера с аксиальной метильной группой. И это несмотря на то, что метоксигруппа больше, чем метильная группа.

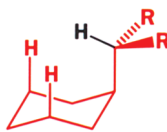
Константа равновесия зависит не от истинного размера заместителя, а от его взаимодействия с соседними аксиальными водородами. В случае метоксигруппы атом кислорода выступает как связка, удаляя метильную группу от цикла и уменьшая таким образом 1,3-диаксиальное взаимодействие. В каждой из групп Me, Et, *i*-Pr и *t*-Bu **какие-то атомы должны быть направлены** в сторону аксиальных водородов, но для Me, Et и *i*-Pr это могут быть атомы водорода. Только в случае *трет*-бутильной группы в сторону аксиальных атомов водорода должна быть направлена метильная группа, именно поэтому экваториальный конформер *трет*-бутилциклогексана настолько предпочтительнее аксиального по сравнению с другими алкилциклогексанами. Взаимодействие между аксиальной *трет*-бутильной группой и аксиальными атомами водорода столь велико, что эта группа фактически всегда находится в экваториальном положении. Как мы увидим позднее, это может быть очень полезно.



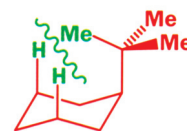
В аксиальном конформере метилциклогексана имеется прямое взаимодействие между метильной группой и аксиальными атомами водорода



В метоксикicloгексане метильная группа несколько удалена от цикла



Когда метильная, этильная или изопропильная группы находятся в аксиальном положении, над циклом оказывается только атом водорода

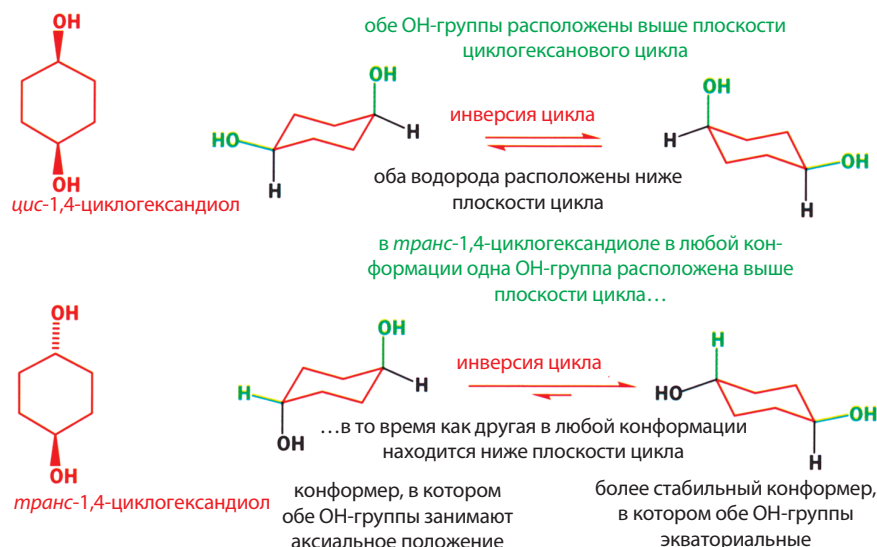


Пространственные затруднения в конформере с аксиальной *трет*-бутильной группой огромны, так как в нем возникает сильное отталкивание между метильной группой и аксиальными атомами водорода

Что происходит, если цикл содержит больше одного заместителя?

Когда цикл содержит два или более заместителей, возможно существование стереоизомеров. Например, существует два изомера 1,4-циклогександиола: в одном (*цис*-изомере) оба заместителя находятся выше или ниже средней плоскости

циклогексанового кольца, в другом (*транс*-изомер) одна гидроксильная группа расположена выше плоскости кольца, а вторая – ниже этой плоскости. Если в *цис*-1,4-дизамещенном циклогексане оба заместителя одинаковы, то инверсия цикла приводит к совершенно идентичной конформации, в то время как для *транс*-изомера в одной конформации обе группы будут аксиальными, а в другой – обе экваториальными.

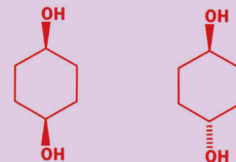


Инверсия цикла ведет к взаимопревращению конформеров с аксиальными и экваториальными заместителями, но при этом заместитель остается на той же стороне цикла, на которой он находился до инверсии. Если экваториальный заместитель был расположен выше плоскости цикла («выше» другого заместителя при том же атоме углерода), то после инверсии он по-прежнему будет расположен выше плоскости цикла, но станет аксиальным. Аксиальный и экваториальный – конформационные термины, а то, с какой стороны от плоскости цикла находится заместитель, зависит от конфигурации соединения.

Изображение молекулы циклогексана в форме кресла несет в себе больше информации, чем простое изображение в форме правильного шестиугольника, которое мы использовали до сих пор. Первое показывает как конфигурацию, так и конформацию молекулы, т. е. становится ясно, о каком стереоизомере (*цис*- или *транс*-) мы говорим, а также (для *транс*-изомера) какую конформацию (диаксиальную или более стабильную диэкваториальную) принимает молекула. Напротив, более простое изображение циклогексана в форме шестиугольника не несет в себе информации о конформации, а только информацию о том, с каким изомером мы имеем дело. Это может быть полезно, поскольку такое изображение позволяет обсуждать конфигурацию молекулы без уточнения ее конформации. Поэтому, когда мы решаем какую-либо проблему, требующую использования конформационных диаграмм для предсказания конфигурации продукта, всегда начинайте с изображения конфигурационной диаграммы (шестиугольника) и заканчивайте им же.

В кресловидном конформере *цис*-1,4-дизамещенного циклогексана один заместитель занимает экваториальное положение, а другой – аксиальное. Однако эта модель замещения не является единственно возможной. Например, в конформации кресла *цис*-1,3-дизамещенного циклогексана оба заместителя либо аксиальны, либо экваториальны. Напоминаем, что префиксы *цис* и *транс* показывают только то, что обе группы находятся с одной и той же «стороны» циклогексанового кольца или по разные его стороны. Будут ли оба заместителя аксиальными/экваториальными или же один аксиальный, а другой экваториальный, зависит от расположения заместителей. Каждый раз, когда вы видите какую-либо молекулу, нарисуйте конформацию или соберите ее модель, чтобы определить, какие связи будут аксиальными, а какие экваториальными.

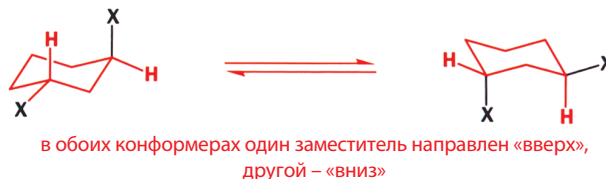
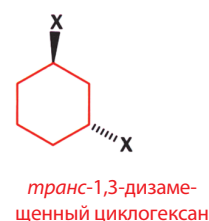
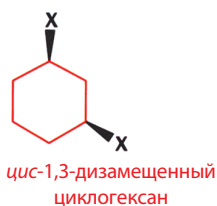
цис- и *транс*-Изомеры представляют собой разные диастереомеры. Следовательно, они имеют разные химические и физические свойства и не могут превращаться друг в друга просто за счет вращения вокруг связей.



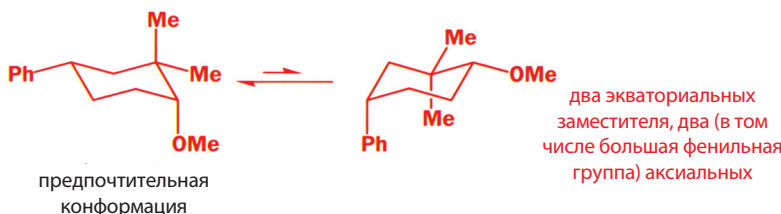
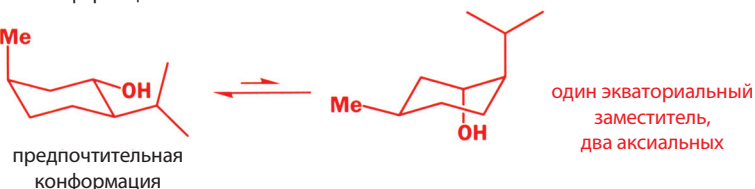
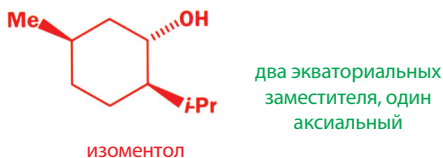
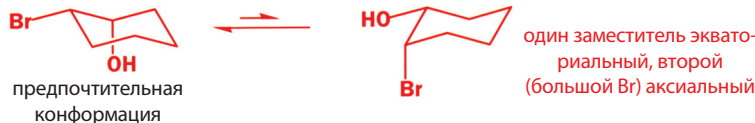
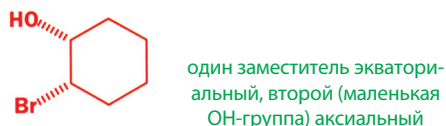
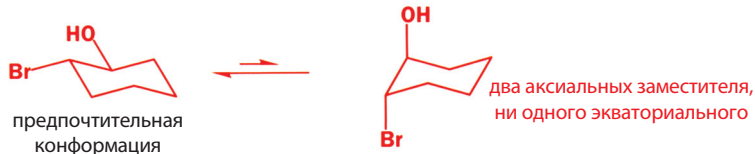
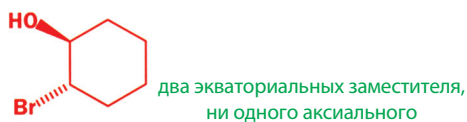
т. пл. 113–114 °С т. пл. 143–144 °С

Напротив, два конформера *транс*-1,4-диметоксициклогексана (диаксиальный и диэкваториальный) при комнатной температуре быстро превращаются друг в друга без разрыва какой-либо связи.

▶ Не всегда легко решить, будет ли экваториальный заместитель направлен «вверх» или «вниз». Для этого нужно сравнить его с аксиальным заместителем при том же атоме углерода – аксиальные заместители однозначно направлены «вверх» или «вниз». Если аксиальный заместитель направлен «вверх», то экваториальный заместитель будет направлен «вниз», и наоборот.



Перейдем теперь к ситуации, когда два заместителя в цикле различны. Для обсуждавшегося выше *цис*-1,3-дизамещенного циклогексана все довольно ясно, поскольку предпочтительной конформацией по-прежнему будет та, в которой оба заместителя занимают экваториальные положения. Но когда один заместитель оказывается аксиальным, а другой – экваториальным (как это происходит в приведенном выше примере *транс*-диастереомера), предпочтительная конформация будет определяться природой этих заместителей. В общем предпочтительной будет та конформация, в которой максимальное число заместителей занимают экваториальные положения. Если обе конформации имеют одинаковое число экваториальных заместителей, то предпочтительнее будет та, в которой экваториальным является заместитель большего размера, а меньшая группа вынуждена занимать аксиальное положение. Приведенные ниже примеры показывают разные возможности, возникающие при этом.



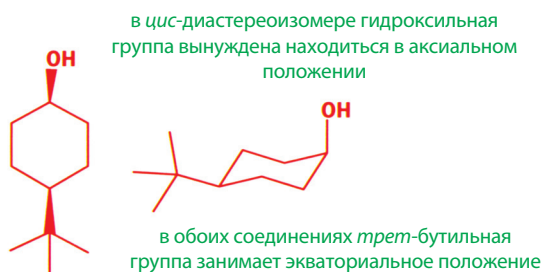
Это только общие принципы, и во многих случаях ситуация оказывается гораздо сложнее. Но мы не будем рассматривать сейчас такие неопределенные ситуации, а рассмотрим те замещенные циклогексаны, для которых абсолютно ясно, какой из конформеров является предпочтительным.

Группы, фиксирующие конформацию: *трет*-бутильная группа, декалины, стероиды

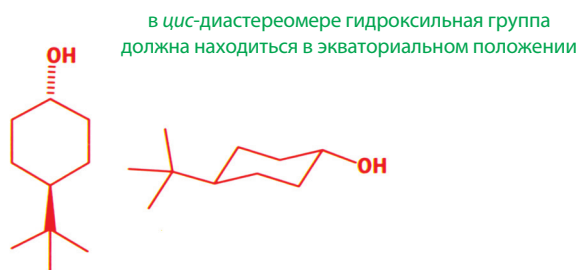
трет-Бутильная группа

Мы уже знаем, что *трет*-бутильная группа всегда предпочитает находиться в экваториальном положении цикла. Поэтому мы легко можем определить, какую конформацию будет принимать каждое из двух приведенных ниже соединений.

цис-4-*трет*-бутилциклогексанол

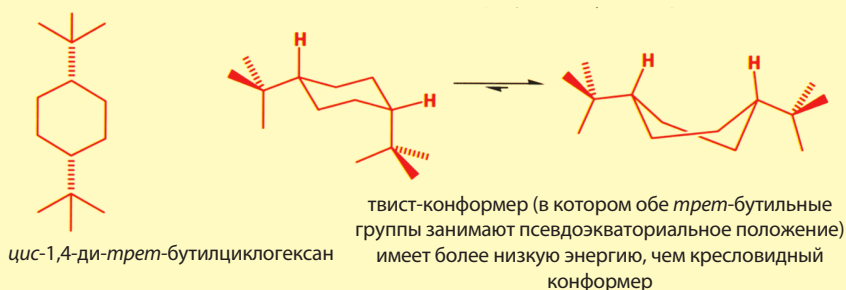


транс-4-*трет*-бутилциклогексанол



цис-1,4-Ди-*трет*-бутилциклогексан

Аксиальное положение *трет*-бутильной группы действительно чрезвычайно нежелательно. В *цис*-1,4-ди-*трет*-бутилциклогексане одна *трет*-бутильная группа должна быть аксиальной, если молекула будет существовать в конформации кресла. Чтобы избежать этого, соединение предпочитает изогнуться в твист-форму, чтобы обе большие группы могли занять экваториальное положение (точнее, «псевдоэкваториальное», поскольку эта конформация отличается от кресловидной).



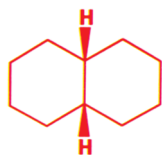
Декалины

Конформацию циклогексанового кольца можно также закрепить, соединив его с другим циклом. **Декалин** – молекула, образованная двумя циклогексановыми фрагментами, имеющими общую связь С–С. Он может существовать в виде двух диастереомеров, различающихся тем, как расположены атомы водорода в месте сочленения циклов по отношению друг к другу (*цис* или *транс*). Для *цис*-декалина второе кольцо присоединяется к первому таким образом, что в одном месте сочленения связь С–С занимает аксиальное положение, а в другом месте сочленения – экваториальное. Для *транс*-декалина второе

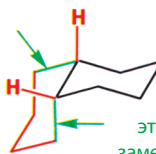


кольцо присоединяется к первому так, что обе связи С–С в узлах сочленения занимают экваториальные положения.

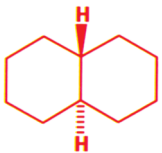
эта связь является экваториальным заместителем в цикле, выделенном черным цветом



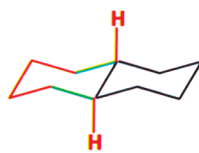
цис-декалин



эта связь является аксиальным заместителем в цикле, выделенном черным цветом



транс-декалин

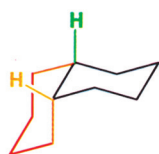


обе связи, выделенные зеленым цветом, представляют собой аксиальные заместители по отношению к циклу, выделенному черным цветом

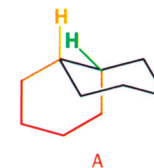
При инверсии циклогексанового кольца экваториальные заместители становятся аксиальными, и наоборот. Такая инверсия легко осуществляется для *цис*-декалина с аксиально-экваториальным сочлениением, но для *транс*-декалина инверсия цикла невозможна. При инверсии *транс*-декалина обе связи С–С второго кольца в узлах сочленения с другим циклом должны занять аксиальные положения, но два аксиальных положения не позволяет соединить между собой слишком маленький размер шестичленного цикла. Напротив, *цис*-декалин подвергается инверсии цикла почти столь же быстро, как циклогексан.

Инверсия цикла *цис*-декалина

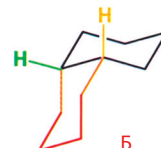
вращаем молекулу, чтобы посмотреть на цикл, выделенный красным цветом, сбоку



инверсия цикла



А

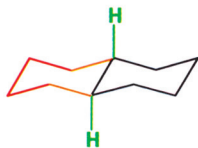


Б

если рассматривать цикл, выделенный черным цветом, то атом водорода, выделенный зеленым цветом, первоначально занимает аксиальное положение, а атом водорода, выделенный желтым цветом, первоначально занимает экваториальное положение

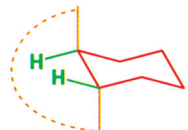
после инверсии цикла атом водорода, выделенный зеленым цветом, занимает экваториальное положение в цикле, выделенном черным цветом, а атом водорода, выделенный желтым цветом, занимает аксиальное положение в том же цикле

Отсутствие инверсии цикла в *транс*-декалине



в *транс*-декалине инверсия цикла невозможна

невозможно поместить два атома углерода, занимающих соседние аксиальные положения, в шестичленный цикл



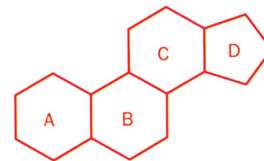
невозможно поместить два атома углерода, занимающих соседние аксиальные положения, в шестичленный цикл

Многие сразу не могут отчетливо представить себе, как происходит инверсия цикла в *цис*-декалине. Лучше всего до конца совсем не обращать внимания на второе кольцо, а сконцентрироваться только на том, что происходит с первым, выделенным на диаграмме черным цветом, а также с атомами водорода в местах сочленения двух циклов, которые выделены оранжевым цветом, и на соседних с ними связях, которые представляют собой «обрубки» второго цикла. Инверсия выделенного черным цветом цикла вместе с атомами водорода и этими «обрубками» приводит к изменению положения заместителя с аксиального на экваториальное, и наоборот. Нарисуйте результат инверсии, но не достраивайте при этом второй цикл или же нарисуйте его в виде плоского шестиугольника, как на диаграмме А. Теперь поверните основной (выделенный черным цветом) цикл на 60° вокруг вертикальной оси так, чтобы выделенные оранжевым цветом «обрубки» стали частью «кресла» нового цикла, и дорисуйте этот цикл до конца (диаграмма Б). Чтобы получить кресло (а не простой шестиугольник), они должны быть направлены так, как выделенные оранжевым цветом связи на диаграмме Б.

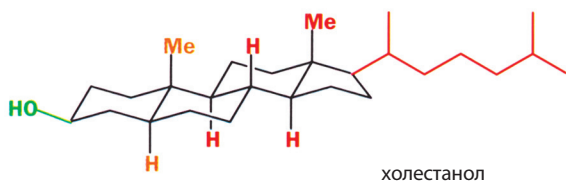
Стероиды

Стероиды представляют собой важный класс соединений, встречающийся во всех живых организмах и растениях. Они выполняют много важных биологических функций и в том числе осуществляют регуляцию роста (анаболические стероиды), определяют пол особи (все половые гормоны – стероиды), обеспечивают механизм самозащиты у многих растений, лягушек и даже трепангов. Стероиды легко опознать по структуре, поскольку все они содержат один и тот же углеродный скелет, который образован четырьмя конденсированными циклами (триа циклогексановыми и одним циклопентановым), соединенными между собой так, как это показано на полях.

Как и в декалинах, каждое сочленение циклов может иметь либо *цис*-, либо *транс*-геометрию, но для всех стероидов характерно *транс*-сочленение, и лишь в некоторых отдельных случаях циклы А и В имеют *цис*-сочленение. В качестве примеров ниже приведены холестеранол (только *транс*-сочленения циклов) и копростанол (*цис*-конденсированные циклы А и В).

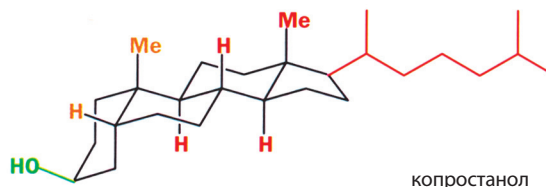


стероидный скелет

транс-сочленение цикла

холестанол

экваториальная гидроксильная группа

цис-сочленение цикла

копростанол

аксиальная гидроксильная группа

Основу всех стероидов (даже тех, у которых циклы А и В имеют *цис*-сочленение) составляют *транс*-замещенные декалины, поэтому инверсии циклов в стероидах не происходит. Это означает, например, что в молекуле холестеранола гидроксильная группа в цикле А будет занимать экваториальное положение, а в молекуле копростанолола она должна быть аксиальной. Стероидный скелет чрезвычайно стабилен; было найдено, что образцы осадочных пород возрастом $1,5 \cdot 10^9$ лет все еще содержат стероиды, имеющие ту же самую стереохимию сочленения циклов.

Циклы с аксиальными и экваториальными заместителями реагируют по разному

В последующих главах мы будем использовать циклические молекулы, и вы узнаете, насколько сильно конформация влияет на химические свойства. А здесь мы приведем лишь несколько примеров, в которых результат реакции может зависеть от того, какое положение (аксиальное или экваториальное) занимает функциональная группа. Во многих примерах функциональная группа будет зафиксирована в аксиальном или экваториальном положении благодаря присутствию *трет*-бутильной группы или конденсированной циклической системы, например системы *транс*-декалина.

Реакции нуклеофильного замещения

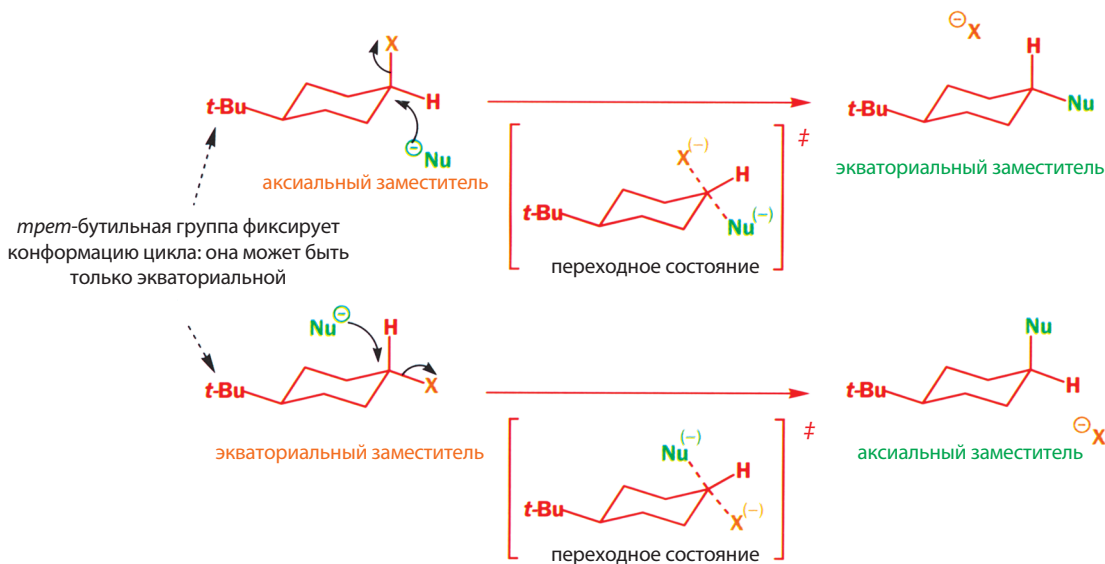
В главе 17 (т. 1) мы рассматривали два механизма реакций нуклеофильного замещения – S_N1 и S_N2 . Мы видели, что S_N2 -реакции протекают с обращением конфигурации при реагирующем атоме углерода. Напомним, что входящий нуклеофил атакует σ^* -орбиталь связи C–X. Это означает, что он подходит с тыла к уходящей группе, что и приводит к обращению конфигурации.

■ Именно желание объяснить реакции стероидов привело сэра Дерика Бартона (1918–1998) к открытию в 1940–1950-х гг. принципов конформационного анализа, описанных в данной главе. Его работы в этой области в 1969 г. были отмечены Нобелевской премией. Мы вернемся к более подробному обсуждению стероидов в гл. 51 (т.3).

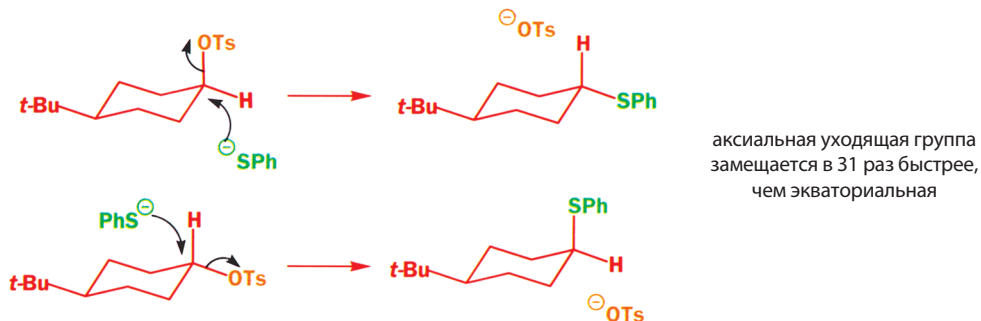
Обращение конфигурации в реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода



Что происходит, когда циклогексановое производное вступает в S_N2 -реакцию? Если конформация молекулы зафиксирована якорной группой и в S_N2 -реакции с обращением конфигурации уходящая группа занимала аксиальное положение, то входящий нуклеофил будет экваториальным, и наоборот.



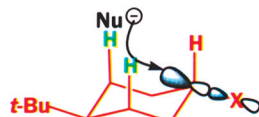
Реакции замещения в производных циклогексана встречаются редко. Атом углерода в циклогексановом кольце, у которого происходит замещение, является вторичным, а как мы узнали в гл. 17, у вторичного атома углерода не очень хорошо протекают как S_N2 -, так и S_N1 -реакции (т. 1, с. 579). Чтобы S_N2 -реакция в субстратах этого типа протекала достаточно хорошо, необходимо участие в ней хорошего нуклеофила и хорошей уходящей группы. Ниже показан один такой пример – реакция замещения тозилата на PhS^- .



Установлено, что замещение аксиального заместителя протекает быстрее, чем замещение той же группы, находящейся в экваториальном положении. В эту разницу в скоростях реакций вносят вклад несколько факторов,

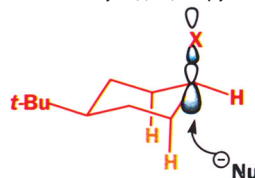
но, возможно, наиболее важным является направление подхода нуклеофила. Нуклеофил должен атаковать σ^* -орбиталь уходящей группы, т. е. подойти с тыла к связи C–X. В случае циклогексана с заместителем в экваториальном положении это направление атаки затруднено аксиальными атомами водорода (выделены зеленым цветом) – нуклеофил должен пройти через пространство, занятое этими атомами. Для аксиальной уходящей группы направление атаки параллельно аксиальным атомам водорода (выделены оранжевым цветом), находящимся в антиперипланарном положении к уходящей группе. При таком подходе пространственные затруднения гораздо меньше.

экваториальная уходящая группа



подход нуклеофила затруднен аксиальными атомами водорода, выделенными зеленым цветом

аксиальная уходящая группа



подход нуклеофила менее затруднен

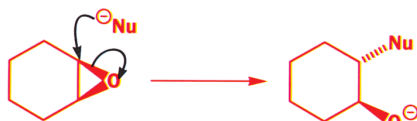
Можно полагать, что эти соображения справедливы и в отношении простых циклогексанов, не имеющих заместителей, фиксирующих их конформацию. Например, при замещении в циклогексилбромиде должен реагировать в основном минорный конформер с аксиальной уходящей группой. Это уменьшает скорость реакции, поскольку для ее протекания основной экваториальный конформер сначала должен превратиться в аксиальный.



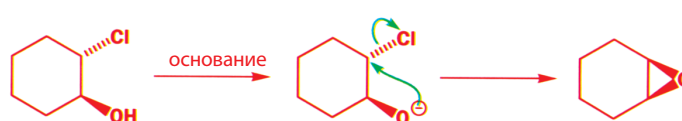
Эпоксиды

В главе 17 (т. 1) было показано, что эпоксиды могут реагировать как электрофилы с такими нуклеофилами, как, например, амины или азид-ион. Мы встретим такие реакции еще не раз, в том числе на ближайших страницах. Эпоксиды образуются при действии оснований на соединения, которые содержат гидроксильную группу при атоме углерода, соседнем с атомом, несущим уходящую группу. По сути это реакция, обратная реакции раскрытия эпоксидного цикла нуклеофилами.

Реакция раскрытия эпоксидного цикла



Реакция циклизации, ведущая к образованию эпоксиды



внутримолекулярная нуклеофильная атака RO^- на алкилхлорид по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$

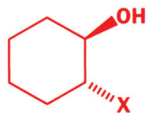
Как и в межмолекулярных реакциях замещения, входящий нуклеофил должен атаковать σ^* -орбиталь уходящей группы. При образовании эпоксиды такая атака может протекать только в том случае, если обе группы находятся в аксиальных положениях. Следовательно, эпоксид можно получить только из *транс*-2-хлорциклогексанола и только из его энергетически невыгодной конформации с двумя аксиальными заместителями. Конечно, после того как

В гл. 37 (т. 3) вы встретите другой тип реакций – **перегруппировки**, которые протекают только для *цис*-замещенных соединений.

небольшое количество находящегося в равновесии диаксиального конформера прореагирует, быстрая инверсия цикла основного диэкваториального изомера приводит к появлению нового количества этой реакционноспособной формы.

транс-2-хлорциклогексанол

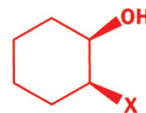
образование эпоксида невозможно, поскольку кислород не может взаимодействовать с σ^* -орбиталью



когда две группы находятся в аксиальном положении, атом кислорода может атаковать σ^* -орбиталь связи C-Cl



цис-2-хлорциклогексанол



ни одна конформация не может быть предшественником для образования эпоксида

Связи C-O в образующемся эпоксиде не могут находиться в истинно аксиальных или экваториальных положениях. Если вы построите модель циклогексеноксида, то увидите, что шестичленный цикл принимает конформацию слегка деформированного кресла, больше напоминающую конформацию полукресла, в которой четыре атома углерода лежат в одной плоскости (вы видели ее на с. 23).

конформация полукресла циклогексеноксида...



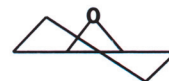
экваториальный

аксиальный

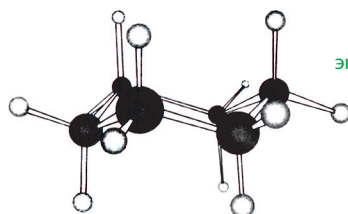
псевдоаксиальный

псевдоэкваториальный

структура, на которой не показаны атомы водорода



... по сравнению с нормальной конформацией кресла в циклогексане

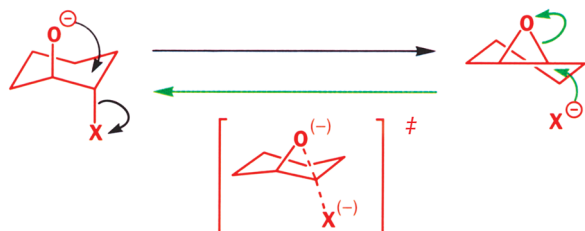


экваториальный

аксиальный

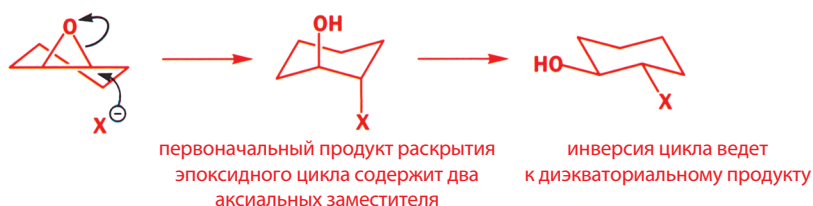
Здесь показан обычный способ изображения циклогексеноксида. Заметьте, что искажение, вызванное трехчленным циклом, изменяет ориентацию аксиальных и экваториальных атомов водорода в положениях, соседних с эпоксидным кольцом. Эти атомы называют **псевдоаксиальными** и **псевдоэкваториальными**. Атомы водорода на противоположной стороне шестичленного цикла (этот фрагмент молекулы циклогексана остается практически таким же, каким он был в кресловидной конформации) все еще можно рассматривать как «нормальные» аксиальные и экваториальные водороды.

Мы уже отмечали, что реакция образования эпоксида по сути представляет собой процесс, обратный реакции раскрытия эпоксидного цикла. Если мы сделаем «фотографию» переходного состояния для обеих реакций, то по ней не сможем определить, что же происходит. Возможно, что нуклеофил RO^- атакует σ^* -орбиталь связи C-X , а возможно, что X^- атакует σ^* -орбиталь связи C-O с образованием спирта, продукта раскрытия цикла. Другими словами, переходные состояния обеих реакций идентичны.



переходное состояние как для реакции образования эпоксида, так и для процесса раскрытия эпоксидного цикла

Поскольку образование эпоксида возможно только в том случае, если исходный субстрат имеет два аксиальных заместителя, это означает, что реакция раскрытия эпоксидного цикла должна вести к образованию *диаксиально-замещенного продукта*. Это общий принцип: *раскрытие цикла в циклогексеноксидах ведет к продукту с двумя аксиальными заместителями*. Диаксиально-замещенный продукт затем может превратиться в диэкваториальный в результате инверсии кольца.

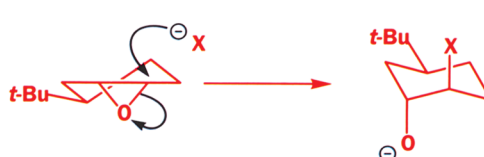
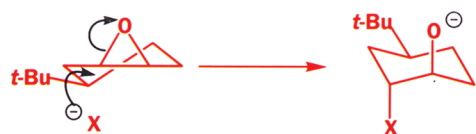
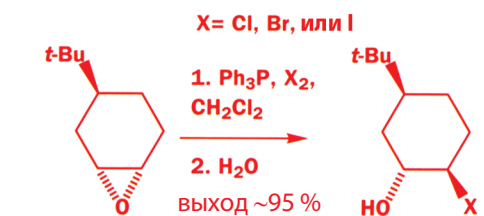
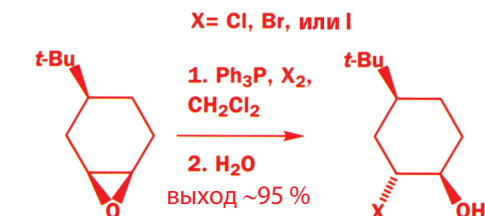


первоначальный продукт раскрытия эпоксидного цикла содержит два аксиальных заместителя

инверсия цикла ведет к диэкваториальному продукту

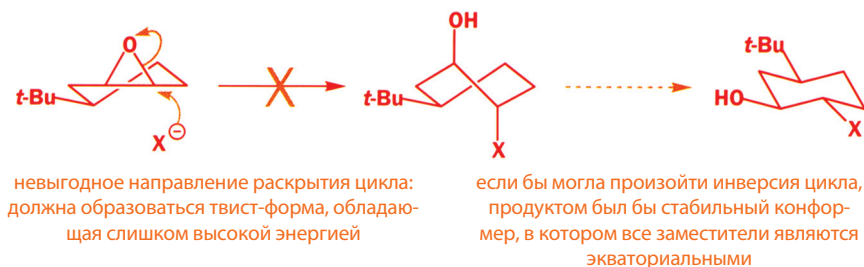
Откуда мы знаем, что все обстоит именно так, а не иначе? Если в циклогексане имеется *трет*-бутильный заместитель, то инверсия цикла невозможна и диаксиальный продукт остается диаксиальным. В качестве примера можно привести показанные ниже нуклеофильные атаки галогенид-иона на два эпоксида:

► Использование пары $\text{Ph}_3\text{P}/\text{X}_2$ позволяет получить реакционноспособный несольватированный анион X^- в неполярном растворителе, что облегчает протекание $\text{S}_\text{N}2$ -реакции.



Обратите внимание на следующие моменты:

- *трет*-Бутильная группа фиксирует конформацию эпоксида. В незамещенном циклогексеноксиде может протекать инверсия цикла (см. выше), и атака нуклеофила может идти по любому из атомов углерода в эпоксидном кольце. При наличии *трет*-бутильной группы цикл является конформационно жестким.
- Нуклеофил должен атаковать σ^* -орбиталь связи С–О с противоположной стороны эпоксида. Это означает, что в продукте реакции нуклеофил и гидроксильная группа будут иметь *транс*-конфигурацию.
- В обоих случаях эпоксид подвергается атаке только по одному атому углерода, что приводит к образованию диаксиально-замещенной кресловидной конформации. Раскрытие цикла в результате атаки по другому атому углерода также должно было привести к диаксиально-замещенному продукту, но в этом случае в действительности образуется высокоэнергетическая твист-конформация, имеющая форму искаженной ванны с двумя аксиальными заместителями. Она может превратиться в продукт, в котором все заместители находятся в экваториальном положении, но это кинетически контролируемый процесс, и ход такого рода реакции определяется высотой энергетического барьера, а не стабильностью конечного продукта.



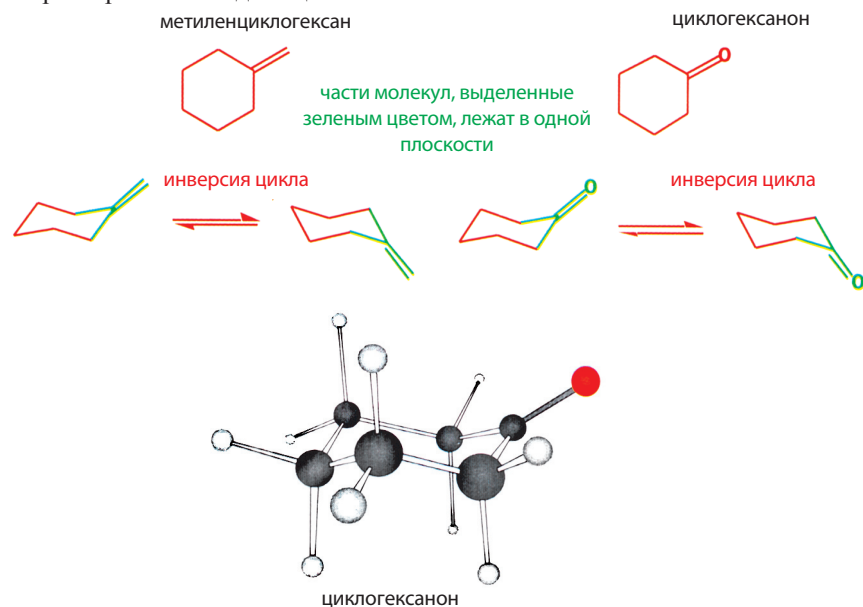
• Аксиальная атака на конформацию полукресла

Раскрытие эпоксида – не единственная реакция, в результате которой всегда образуются диаксиальные продукты. Согласно общим принципам, в любой реакции, протекающей по шестичленному циклу, конформация которого отлична от кресловидной, предпочтительна аксиальная атака. В гл. 19 вы увидите, что это справедливо и для реакций циклогексенов, которые имеют конформацию полукресла (см. следующий раздел). Напротив, циклогексаноны всегда существуют в конформации кресла, поэтому атака нуклеофила на эти соединения может протекать как с аксиальной, так и с экваториальной стороны.

Циклы, содержащие sp^2 -гибридизованные атомы углерода: циклогексанон и циклогексен

Первые циклические молекулы, рассмотренные в данной главе, были полностью насыщенными. Вы видели, что при образовании конденсированной бициклической системы, включающей шестичленный цикл и эпоксид, циклогексан переходит в конформацию полукресла. А что происходит, если один или несколько тетраэдрических атомов углерода заменить на тригональные (sp^2 -гибридизованные) атомы? В том случае, если в цикл введен один sp^2 -гибридизованный атом углерода, ответ прост – ничего, поскольку конформация сильно не изменяется.

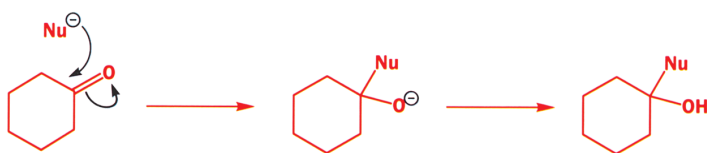
Ниже показаны конформации метиленициклогексана и циклогексанона, а также шаростержневая модель циклогексанона.



Если шестичленные циклы содержат более одного sp^2 -гибридизованного атома углерода, то они теряют свою кресловидную конформацию. Когда в цикл включена одна или несколько двойных связей, он становится в той или иной степени уплощенным. Циклогексен, в цикл которого входит только одна двойная связь, имеет конформацию полукресла, подобную той, в которой существует соответствующий эпоксид, циклогексеноксид. Ниже приведена обычная конформационная диаграмма циклогексена. Барьер инверсии цикла в молекуле циклогексена равен ~ 22 кДж/моль (т. е. примерно половине величины барьера в циклогексане).



Более подробно реакции циклогексена, а также других алкенов мы рассмотрим в гл. 19. А сейчас вернемся к химическим свойствам циклогексанонов. Раньше механизм атаки циклогексанона нуклеофилом мы изображали примерно так, как это показано ниже:

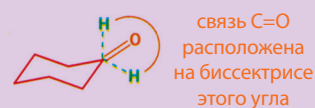


Продукт содержит две функциональные группы (Nu и OH), и, как вы уже знаете, для него могут существовать две конформации. В одной спиртовая группа занимает аксиальное положение, а в другой – экваториальное. Мы не можем предсказать, какая конформация будет более предпочтительной,

► Как рисовать циклогексаноны

Убедитесь, что кетогруппа правильно направлена! Она должна лежать посередине угла, который образовали бы аксиальный и экваториальный заместители, если бы данный атом углерода был тетраэдрическим. Всегда лучше помещать карбонильную группу на один из «конечных» атомов углерода в цикле: в любом другом положении трудно нарисовать карбонильную группу под правильным углом.

так расположены атомы водорода в циклогексане



ПРАВИЛЬНО



НЕВЕРНО



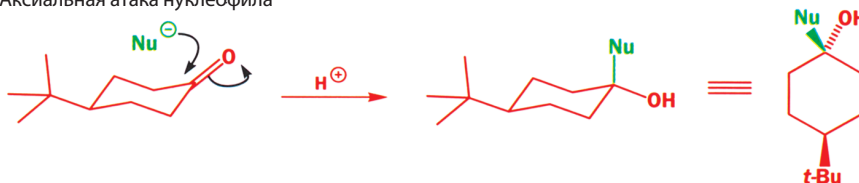
не пытайтесь нарисовать связь C=O в экваториальном положении!

если не знаем точно, что из себя представляет группа Nu. Если Nu меньше, чем OH (скажем, H), то более низкую энергию будет иметь конформация, в которой гидроксильная группа занимает экваториальное положение; если же Nu больше, то более стабильной окажется конформация, в которой гидроксигруппа аксиальная, а Nu – экваториальный.

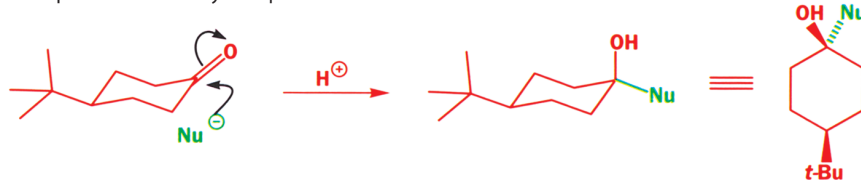


Теперь рассмотрим атаку нуклеофила на 4-*трет*-бутилциклогексанон. *трет*-Бутильная группа фиксирует конформацию цикла, поэтому, будет ли Nu аксиальным или экваториальным, зависит от того, с какой стороны он атакует группу C=O. Атака с той же стороны, на которой находится *трет*-бутильная группа, приводит к продукту, в котором нуклеофил занимает аксиальное положение, а атака с противоположной стороны – к продукту с экваториальным нуклеофилом и аксиальной гидроксигруппой. В зависимости от того, какой продукт образуется в результате реакции, говорят, что нуклеофил атакует либо аксиально, либо экваториально. Это легче увидеть на приведенной ниже схеме:

Аксиальная атака нуклеофила



Экваториальная атака нуклеофила



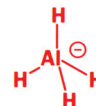
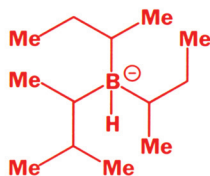
Вспомните принципы, сформулированные на с. 36: в отличие от циклогексеноксида циклогексаноны всегда существуют в форме кресла, поэтому они могут подвергаться атаке нуклеофила либо с аксиального, либо с экваториального направления.

Рассмотрим факты, а объяснение им попытаемся дать позднее. Обычно большие нуклеофилы атакуют карбонильный атом углерода циклогексанонов экваториально, а малые нуклеофилы – аксиально. Например, восстановление 4-*трет*-бутилциклогексанона алюмогидридом лития дает 90 % *транс*-спирта, т. е. гидрид-ион присоединяется на 90 % аксиально. AlH_4^- – маленький нуклеофил; чтобы получить больше *цис*-спирта используют нуклеофил большего размера, например трис(*втор*-бутил)борогидрид лития, который известен под названием L-селектрид®. Он настолько большой, что атакует кетогруппу только экваториально, что позволяет получить *цис*-спирт с выходом 95 %.



большой нуклеофил: 96 % экваториальной атаки

маленький нуклеофил: 90 % аксиальной атаки



Углерод-центрированные нуклеофилы демонстрируют ту же самую закономерность. Из табл. 18.4 очевидно, что с увеличением размера нуклеофила от линейного этинильного аниона к первичным и вторичным металлоорганическим соединениям и далее к *трет*-BuMgBr доля аксиальной атаки резко уменьшается.

Таблица 18.4

Нуклеофил	Выход продукта (%), образующегося в результате	
	аксиальной атаки	экваториальной атаки
HC≡CNa	88	12
MeLi	35	65
PhLi	42	58
MeMgBr	41	59
EtMgBr	29	71
<i>i</i> -PrMgBr	18	81
<i>t</i> -BuMgBr	0	100

■ Схема на с. 33 делает это более ясным.

► Ph – плоская группа, и может относительно легко «проскользнуть» между аксиальными атомами водорода.

Почему так происходит? На этот вопрос очень трудно дать однозначный ответ, так как в действительности этого пока никто не знает. Твердо можно сказать, однако, что подход нуклеофила при аксиальной атаке более затруднен, чем при экваториальной атаке. Поэтому большие нуклеофилы атакуют с экваториальной стороны.

Но если все обстоит именно так, то почему малые нуклеофилы *предпочтительно* атакуют с аксиальной стороны? Следовательно, должны существовать другие факторы, делающие аксиальную атаку предпочтительной, когда нуклеофил достаточно мал и нежелательные взаимодействия с аксиальными атомами водорода незначительны. В переходном состоянии образующийся кислородный заместитель O[−] движется либо в аксиальном, либо в экваториальном направлении. Поскольку аксиальное положение заместителя менее выгодно, чем экваториальное, то же можно предположить и для ведущих к ним переходных состояний. Следовательно, предпочтительно протекает такая атака, при которой образуется экваториальная гидроксильная группа.

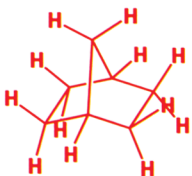
Полициклические системы

Иногда циклогексан принимает твист-конформацию, но он никогда не существует в конформации ванны, которой соответствует максимум на поверхности потенциальной энергии. Однако такая конформация существует в некоторых бициклических соединениях, когда она является единственно возможной. Простейшее соединение с зафиксированной конформацией ванны – норборнан. Мостиковая группа CH₂ *должна быть* диаксиальной, поскольку иначе образование мостика просто невозможно. Это означает, что циклогексановый фрагмент этой молекулы вынужден находиться в конформации ванны.

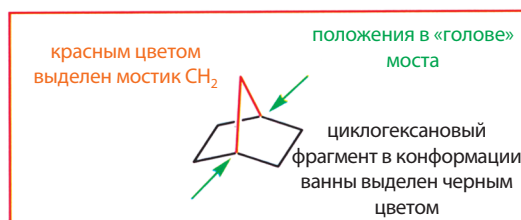
норборнан



не изображены атомы
водорода



атомы водорода изображены



Нор-

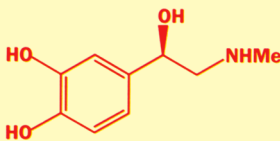
Приставка *нор-* имеет ряд значений в органической номенклатуре тривиальных названий. В данном случае она свидетельствует о том, что эта структура подобна исходному соединению, но в ней отсутствуют одна или несколько алкильных групп – нет группы R (*no R*). Хотя эта приставка, вообще говоря, произошла не от этого обозначения – исторически она пришла из немецкого выражения «Nitrogen ohne Radikal» (азот без радикала). Первоначально оно использовалось в названиях различных аминов типа норадреналина (также известного как норэпинефрин) и норэфедрин. Вы встречали молекулу эфедрин в гл. 16.



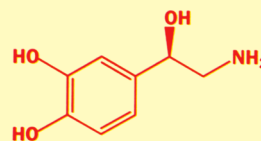
камфора
(борнанный скелет
выделен красным
цветом)



норборнан



адреналин



норадреналин



[2.2.2]бициклооктан

Внимательно рассмотрев структуру норборнана со всеми атомами водорода, можно увидеть, что все атомы водорода шестичленного цикла (за исключением атомов водорода, связанных с атомами углерода в «голове» моста) заслоняют атомы водорода при соседнем атоме углерода. Существует доказательство того, что следующий член этой серии бициклических алканов, [2.2.2]бициклооктан, слегка изгибается, чтобы уменьшить это торсионное напряжение.

[2.2.2]Бициклооктан

Это систематическое название заслуживает краткого объяснения. Происхождение корня *октан* очевидно – молекула содержит восемь атомов углерода. *Бицикло* показывает, что для определения структуры требуется как минимум наличие двух циклов. Наконец, [2.2.2] означает, что каждая углеродная цепочка, соединяющая два узловых атома углерода (т. е. находящихся в голове моста), состоит из двух атомов углерода. Такая номенклатура позволяет дать норборнану систематическое название [2.2.1]бициклопентан. Основным достоинством систематических названий является то, что нет необходимости запоминать множество тривиальных названий, а нужно лишь запомнить правила номенклатуры для построения названий различных соединений. В гл. 8 (т. 1) вы встречали основания DBU (1,8-диазацикло[5.4.0]ундецен-7) и DBN (1,5-диазацикло[3.4.0]нонен-5), также названные по систематической номенклатуре. В гл. 19 вы снова встретите эти соединения. Они служат очень хорошими основаниями для проведения реакций элиминирования.

Заключение

Не удивляйтесь, что большую часть этой главы мы обсуждали только шестичленные циклы, почти полностью игнорируя циклы другого размера. Дело в том, что в органической химии наиболее распространены именно такие циклы. Кроме того, реакции циклических соединений с шестью атомами в цикле наиболее легко понять и объяснить. Конформационные принципы, которые мы сформулировали для шестичленных циклов – стремление ослабить напряжение в цикле, предпочтительность заторможенной конформации по сравнению

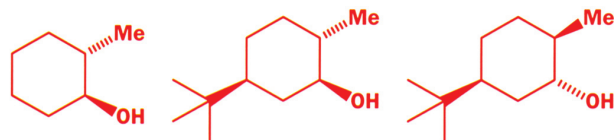
с заслоненной, предпочтительное положение заместителя в экваториальном положении по сравнению с аксиальным, направление атаки – справедливы, хотя и в несколько модифицированной форме, и для циклов другого размера. К сожалению, поведение других циклов не столь однозначно и не столь хорошо изучено, как поведение шестичленных циклов. В большинстве из них отсутствуют конформации, не имеющие пространственных напряжений, которые делают столь стабильным и предсказуемым циклогексан. Сейчас мы отложим на некоторое время обсуждение стереохимических проблем, но вернемся к ним в гл. 33, которая целиком посвящена обсуждению стереохимии циклических соединений, в том числе и более сложных циклов.

Задачи

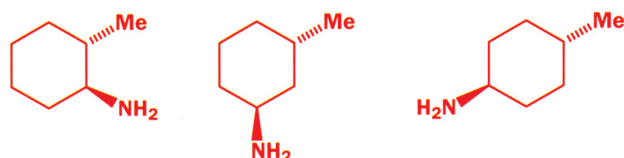
1. Определите в какой конформации (кресла или ванны) будут находиться шестичленные циклы в приведенных ниже структурах. Объясните, почему они принимают именно такую конформацию.



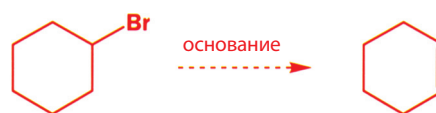
2. Нарисуйте ясно конформационные формулы для следующих молекул, пометив каждый заместитель как аксиальный или экваториальный:



3. Какие положения будут занимать заместители в приведенных ниже молекулах – аксиальные или экваториальные? Будут ли эти соединения существовать в виде смесей двух конформеров?



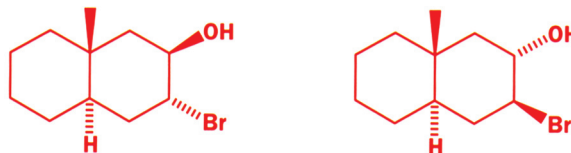
4. Почему циклогексилбромид с трудом вступает в E2-реакцию? При обработке основанием он все же реагирует по механизму E2 с образованием циклогексена. Какие конформационные изменения протекают в ходе этой реакции?



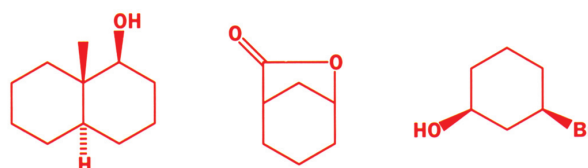
5. Обработка приведенного ниже дикетоспирта основанием приводит к реакции элиминирования. По какому механизму она протекает? Какую конформацию должна принять молекула, чтобы эта реакция прошла?



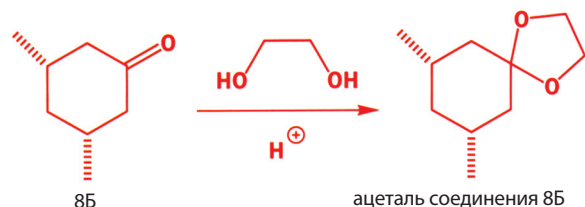
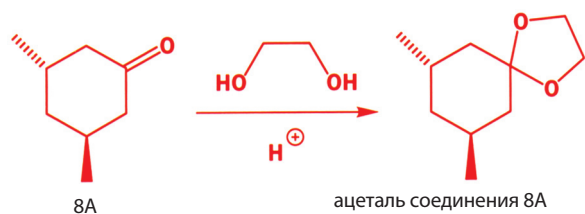
6. Какое из двух приведенных ниже соединений будет образовывать эпексид при действии на него основания?



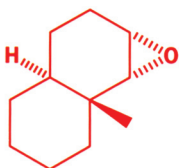
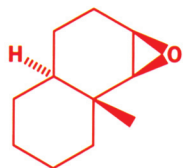
7. Нарисуйте конформационные диаграммы для приведенных ниже соединений. В каждом случае объясните, почему заместители занимают именно то положение, в которое вы их поместили. Можно ли подтвердить эти предсказания экспериментальным путем?



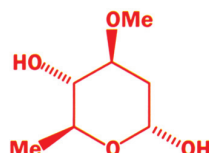
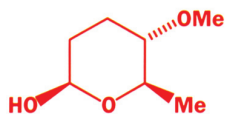
8. Ацеталь соединения 8А образуется гораздо труднее, чем ацеталь соединения 8Б. Почему?



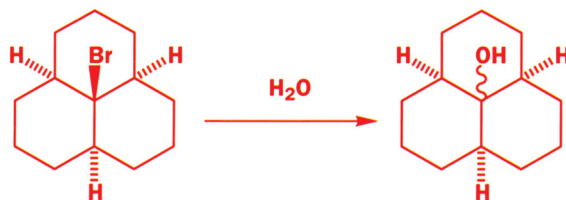
9. Определите, какой продукт будет образовываться в результате раскрытия цикла приведенных ниже эпоксидов нуклеофилами, например цианидом.



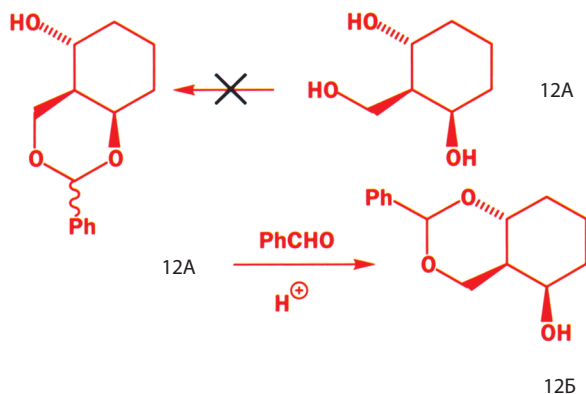
10. Два приведенные ниже аналога сахаров являются частью структур двух соединений, используемых для лечения болезней домашних птиц. Для каждого из них нарисуйте предпочтительную конформацию.



11. Гидролиз показанного ниже трициклического бромида в воде приводит к образованию спирта. Нарисуйте конформацию бромида и укажите стереохимию образующегося спирта.



12. При обработке триола 12А бензальдегидом в присутствии кислоты образуется только один диастереомер ацетала 12Б, а второй возможный ацеталь не образуется вовсе. Почему образуется именно этот ацеталь? (Подсказка. Вспомните, что контролирует образование ацетала.) Какова стереохимия немеченного центра в ацетале 12Б?



Возвращаясь к прочитанному

- Механизмы реакций нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода (гл. 17)
- Конформационный анализ (гл. 18)

Обсуждаемые проблемы

- Реакции элиминирования
- Факторы, влияющие на конкуренцию процессов элиминирования и нуклеофильного замещения
- Три важных механизма реакций элиминирования
- Важность конформационного анализа в реакциях элиминирования
- Использование реакции элиминирования для получения алкенов и алкинов

Заглядывая в перед

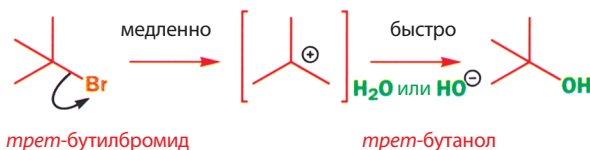
- Реакции электрофильного присоединения к алкенам (процесс, обратный реакциям элиминирования) (гл. 20)
- Контроль геометрии двойной связи C=C (гл. 31)

Реакции замещения и элиминирования

Реакции нуклеофильного замещения *трет*-бутилгалогенидов (см. гл. 17) всегда протекают по механизму S_N1 . Другими словами, стадия, определяющая скорость этих реакций замещения, является мономолекулярной. Уравнение скорости включает в себя только концентрацию алкилгалогенида. Это означает, что при взаимодействии с любым нуклеофилом независимо от его природы реакции протекают с одной и той же скоростью. Вы не можете ускорить S_N1 -реакцию, используя, например, гидроксид-ион вместо воды или увеличивая концентрацию гидроксид-ионов. Как уже отмечалось, такие попытки будут только пустой тратой времени (т. 1, с. 562).

Вспомните турникеты на станции метро (т. 1, с. 562).

Реакции нуклеофильного замещения *трет*-бутилбромида



$$\text{скорость} = k[\text{t-BuBr}]$$

реакция протекает с постоянной скоростью независимо от природы используемого нуклеофила

Иногда возникают такие ситуации, когда алкилгалогенид уже полностью израсходовался, но вы не получили целевого продукта. Такое может произойти, если вы пытаетесь провести реакцию замещения, используя концентрированный раствор гидроксида натрия.

Реакция *t*-BuBr с концентрированным раствором NaOH



$$\text{скорость} = k[\text{t-BuBr}][\text{HO}^-]$$

реакция элиминирования приводит к образованию алкена

В этом случае вместо реакции замещения протекает конкурирующий процесс, и продуктом реакции оказывается алкен в результате отщепления от алкилгалогенида молекулы HBr . Такая реакция называется **элиминированием**.

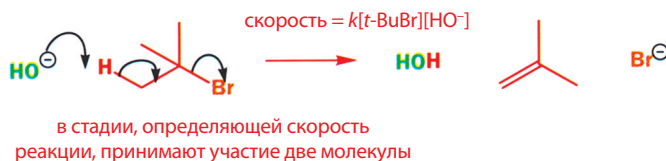
В данной главе мы будем обсуждать механизмы реакций элиминирования. Эти реакции, как и реакции нуклеофильного замещения, могут протекать по нескольким механизмам. Мы будем сравнивать реакции элиминирования и замещения, поскольку оба типа реакций могут протекать для практически одинаковых исходных соединений. Мы будем учиться предсказывать, какая реакция более вероятна. Значительная часть этого обсуждения очень тесно связана с материалом гл. 17 (т. 1), поэтому прежде убедитесь, что вы хорошо усвоили все положения, обсуждавшиеся в гл. 17. В данной главе также рассмотрено использование реакций элиминирования, и вы впервые познакомитесь с методами получения алкенов, хотя о них уже говорилось при кратком обсуждении реакции Виттига в гл. 14 (т. 1).

Элиминирование происходит, когда нуклеофил атакует атом водорода вместо атома углерода

▶ Лучшая корреляция между нуклеофильностью и основностью наблюдается при атаке на двойную связь $\text{C}=\text{O}$. В гл. 17 мы встречали примеры частиц, которые являются хорошими нуклеофилами в реакциях замещения при насыщенном атоме углерода (например, I^- , Br^- , PhS^-), но не проявляют свойств сильных оснований.

Реакции элиминирования в *трет*-бутилбромиде протекают потому, что нуклеофил проявляет *свойства основания*. Из гл. 12 (т. 1) вы уже знаете, что существует определенная корреляция между основностью и нуклеофильностью: сильные основания обычно являются хорошими нуклеофилами. Но, будучи хорошим нуклеофилом, гидроксид-ион не проявляет это свойство в данной реакции нуклеофильного замещения, и его концентрация отсутствует в уравнении скорости первого порядка. Напротив, будучи сильным основанием, он проявляет это свойство в реакции элиминирования. В этом случае гидроксид-ион участвует в стадии, определяющей скорость элиминирования, и поэтому его концентрация входит в уравнении скорости. Ниже приведен механизм этой реакции:

E2-элиминирование



Гидроксид-ион ведет себя как основание, поскольку он атакует атом водорода, а не атом углерода, на который направлена атака в реакции нуклеофильного замещения. Атом водорода проявляет кислотные свойства, но его отщепление возможно только потому, что бромид-ион — хорошая уходящая группа. Когда гидроксид-ион атакует атом водорода, происходит отщепление бромид-иона, уносящего с собой отрицательный заряд основания. В стадии, определяющей скорость реакции, принимают участие две молекулы: *трет*-бутилбромид и гидроксид-ион. Это означает, что в уравнении скорости появляются концентрации обеих частиц, и реакция, следовательно, имеет второй порядок:

$$\text{скорость} = k_2[\text{t-BuBr}][\text{HO}^-]$$

Этот механизм реакции элиминирования называется **E2** (*элиминирование бимолекулярное; elimination, bimolecular*).

Но существует и другой тип реакции элиминирования. Чтобы лучше понять его, необходимо вспомнить реакцию замещения по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$. Эта реакция, которую вы уже встречали в гл. 17, представляет собой процесс, обратный реакции, обсуждавшейся в начале этой главы.

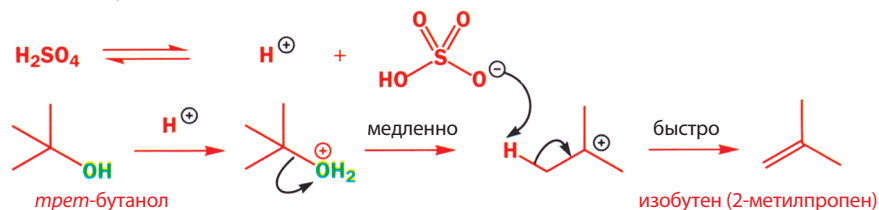
■ Обратите внимание: не E_2 и не E^2 , а E2.

Нуклеофильное замещение в *t*-BuOH при действии HBr



Бромид-ион, выступающий в этой реакции в качестве нуклеофила, не принимает участия в стадии, определяющей скорость процесса, поскольку скорость этой реакции не зависит от концентрации Br^- . Но что произойдет, если вместо HBr мы будем использовать кислоту, противоион которой является таким слабым нуклеофилом, что не атакует даже карбокатион? Ниже приведен пример такой реакции: трет-бутанол в серной кислоте не вступает в реакцию замещения. Вместо этого происходит элиминирование.

E1-элиминирование *t*-BuOH в H_2SO_4



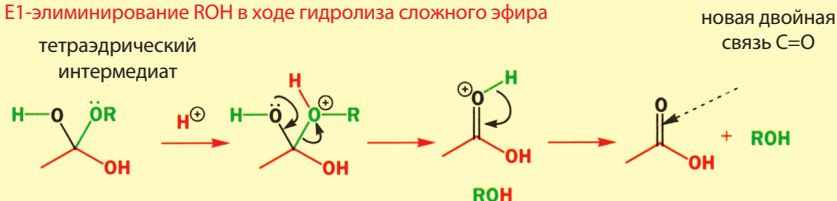
В этой реакции ион HSO_4^- не участвует в стадии, определяющей скорость реакции, так как HSO_4^- – слишком слабое основание. Он ведет себя как основание, т. е. удаляет протон только потому, что он еще менее склонен быть нуклеофилом. В уравнении скорости отсутствует концентрация иона HSO_4^- , и стадия, определяющая скорость этой реакции, совпадает со стадией, определяющей скорость реакции S_N1 . Это мономолекулярное отщепление молекулы воды из протонированного трет-бутанола. Поэтому такой механизм реакции элиминирования обозначают как E1.

Чуть позже мы вернемся к этим двум механизмам реакции элиминирования, а также обсудим третий возможный механизм, но сначала необходимо ответить на вопрос: когда нуклеофил начинает вести себя не как нуклеофил, а как основание?

Реакции элиминирования в химии карбонильных соединений

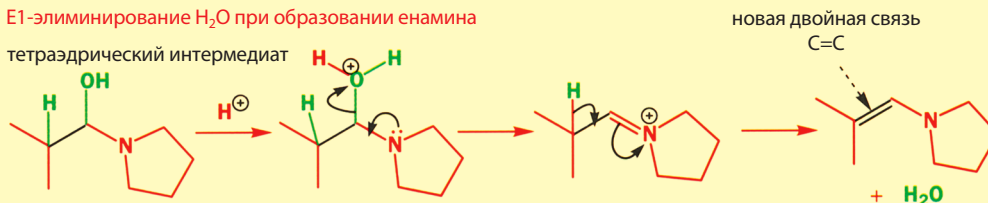
До сих пор мы не обсуждали детально образование алкенов, но в гл. 12 и 14 мы уже использовали термин «элиминирование», назвав им отщепление уходящей группы от тетраэдрического интермедиата. Например, последние стадии показанного ниже катализируемого кислотой гидролиза сложных эфиров включают E1-элиминирование ROH с образованием двойной связи ($C=O$, а не $C=C$!).

E1-элиминирование ROH в ходе гидролиза сложного эфира



В гл. 14 вы уже познакомились с реакцией E1-элиминирования, ведущей к образованию алкена. В этой реакции (она приведена здесь снова) в качестве алкена образовывался енамин.

E1-элиминирование H_2O при образовании енамина

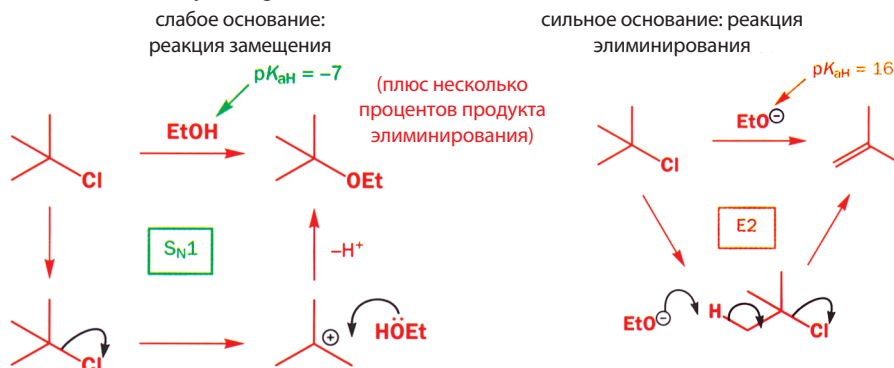


Как направление реакции (элиминирование или нуклеофильное замещение) зависит от природы нуклеофилов

Основность нуклеофила

Итак, мы уже знаем, что молекулы, содержащие уходящие группы, могут подвергаться атаке по двум разным электрофильным положениям: по атому углерода, с которым соединена эта уходящая группа, и по атому водорода, соединенному с углеродом, соседним с тем, что несет уходящую группу. Результат атаки на атом углерода – реакция нуклеофильного замещения; атака на атом водорода ведет к элиминированию. Так как сильные основания преимущественно атакуют по β -водороду, то в общем справедливо утверждение, что чем более основным является нуклеофил, тем более вероятно, что преобладающей реакцией алкилгалогенида будет элиминирование, а не нуклеофильное замещение.

Ниже показан пример изменения направления реакции в зависимости от основности нуклеофила.



«Жесткость» реагентов и конкуренция реакций элиминирования и нуклеофильного замещения

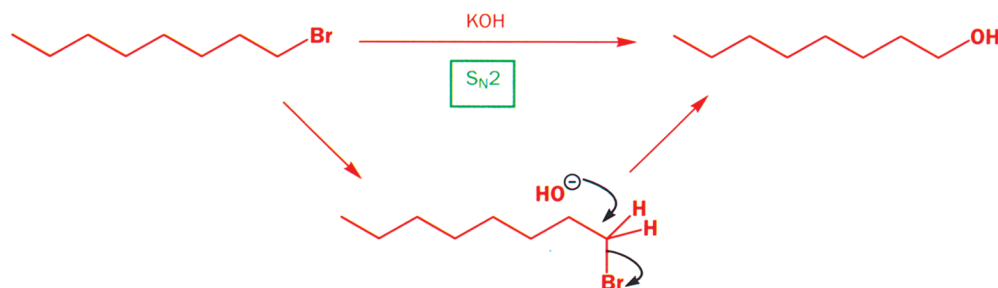
Селективность в конкуренции процессов элиминирования и нуклеофильного замещения (т. е. в атаке на H по отношению к атаке на C) можно объяснить также в терминах жестких и мягких электрофилов (т. 1, с. 333–335). В реакциях $\text{S}_{\text{N}}2$ -замещения углеродный центр является мягким электрофилом: он практически незаряжен, и для большинства уходящих групп, например для галогенид-ионов, HСМО – это относительно низколежащая σ^* -орбиталь связи C–X. Замещение, следовательно, будет предпочтительно протекать при взаимодействии с нуклеофилами, имеющими высоколежащие ВЗМО, которые могут эффективно взаимодействовать с этой HСМО. Иными словами – для мягких нуклеофилов. Напротив, σ^* -орбиталь связи C–H имеет более высокую энергию, так как эта связь образована менее электроотрицательными атомами. В сочетании с малым размером атомов водорода это делает связь C–H жестким электрофильным центром. В результате жесткие нуклеофилы предпочтительно образуют продукты элиминирования.

Объем нуклеофила

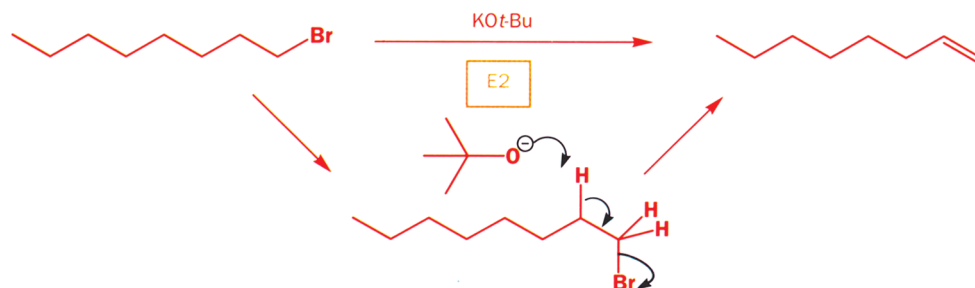
В переходном состоянии реакции нуклеофильного замещения заместители при атоме углерода вынуждены сближаться друг с другом. Это приводит к росту пространственных взаимодействий даже в случае первичных алкилгалогенидов, у которых с атакуемым атомом углерода соединена лишь одна алкильная группа. Пространственный фактор – это одна из причин, почему алкилгалогениды, содержащие объемистые группировки, так медленно реагируют по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$, поскольку нуклеофилу трудно подойти к реакционному

центру. Гораздо легче протекает атака на более доступный атом водорода в реакциях элиминирования. Это означает, что если мы будем использовать нуклеофилы не только жесткие, высокоосновные, но также имеющие значительные пространственные требования, элиминирование станет преобладающим направлением реакции даже в случае первичных алкилгалогенидов. Одним из наиболее селективных оснований, вступающих в реакцию элиминирования, но не в реакцию замещения, является *трет*-бутоксид калия. Объемистый алкильный заместитель препятствует атаке отрицательно заряженного атома кислорода на атом углерода в реакции нуклеофильного замещения, но не создает проблем при атаке на атом водорода.

Маленький нуклеофил – реакция замещения



Объемистый нуклеофил – реакция элиминирования



Температура

Температура играет важную роль в конкуренции реакций элиминирования и нуклеофильного замещения. В реакции элиминирования из двух молекул образуются три. В реакции нуклеофильного замещения, однако, из двух молекул образуются только две новые молекулы. Следовательно, эти два процесса различаются по изменению энтропии в ходе реакции: в реакции элиминирования происходит большее увеличение энтропии, чем в реакции нуклеофильного замещения. В гл. 13 (т. 1) мы обсуждали уравнение

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Это уравнение показывает, что реакции, для которых $\Delta S > 0$, с повышением температуры становятся более выгодными термодинамически. Следовательно, повышение температуры будет способствовать протеканию элиминирования. Это действительно так. Большинство реакций элиминирования, с которыми вы повстречаетесь, проводятся при комнатной температуре или при нагревании.

■ Это несколько упрощенное объяснение, поскольку конкуренция этих двух процессов определяется относительными скоростями реакции, а не стабильностью продуктов. Детальное обсуждение этой проблемы выходит за рамки учебника, мы привели только самые общие аргументы.

• Суммируем эти три эффекта:

- Нуклеофилы, являющиеся сильными основаниями, предпочитают вступать в реакции элиминирования, а не нуклеофильного замещения.

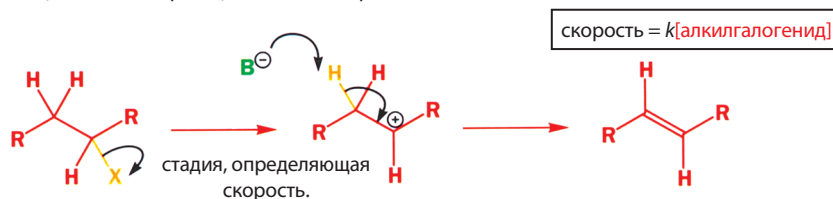
- Нуклеофилы (или основания) с большими пространственными требованиями предпочитают вступать в реакции элиминирования а не замещения.
- Повышение температуры в большей степени благоприятствует протеканию реакций элиминирования, а не реакций замещения.

Механизмы E1 и E2

Теперь рассмотрим несколько примеров реакций элиминирования, после чего вернемся к обсуждению двух механизмов элиминирования. Для начала подведем итоги предыдущего обсуждения.

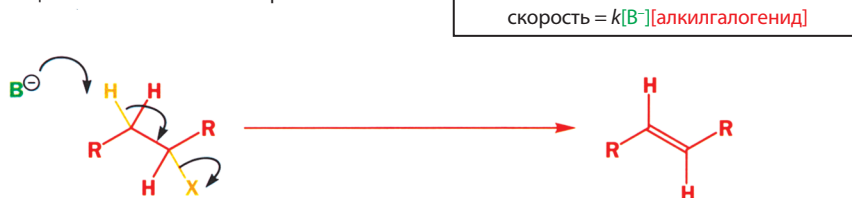
- По механизму E1 протекают реакции элиминирования (E), в которых скорость определяет мономолекулярная (1) стадия, протекающая без участия присутствующего в реакционной среде основания. На этой стадии происходит отщепление уходящей группы, а протон отщепляется на второй стадии реакции.

Общий механизм реакции E1-элиминирования



- Механизм E2 представляет собой реакцию элиминирования (E), в которой стадия, определяющая скорость, бимолекулярна (2), и одним из реагирующих компонентов должно быть основание. Отщепление уходящей группы происходит одновременно с удалением протона под действием основания.

Общий механизм E2-элиминирования



▶ Отщепление уходящей группы и удаление протона происходят согласованно.

Существует несколько факторов, от которых зависит, по какому механизму будет протекать элиминирование: E2 или E1. Один из них становится очевидным при сравнении уравнений скорости. Только скорость E2-элиминирования зависит от концентрации основания, поэтому при высоких концентрациях последнего механизм E2 становится предпочтительным. На скорость E1-реакции не влияет природа присутствующего основания, т. е. реакция E1 будет протекать равновероятно как со слабым, так и с сильным основанием, в то время как реакция по механизму E2 протекает быстрее в присутствии более сильных оснований. Следовательно, более сильные основания при равных концентрациях будут реагировать скорее по механизму E2, чем по механизму E1. Если для элиминирования используется сильное основание, то определенно можно сказать, что мы имеем дело с реакцией E2. В качестве примера можно привести первую реакцию элиминирования, обсуждавшуюся в данной главе.

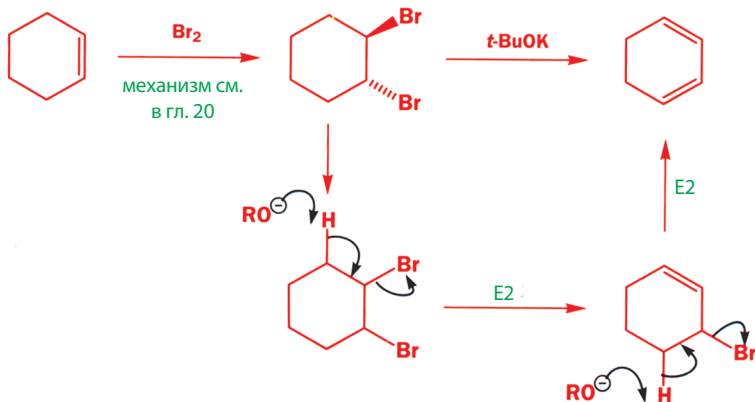
Реакция *трет*-бутилбромида с концентрированным раствором щелочи



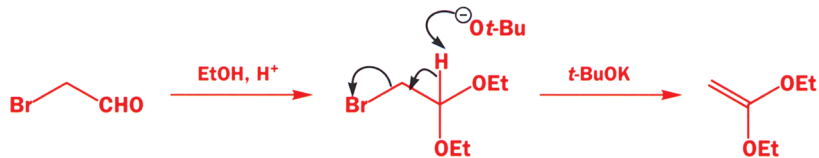
Для проведения реакции элиминирования с менее пространственно затрудненными алкилгалогенидами гидроксид-ион как основание – не очень удачный выбор. Этот ион довольно мал и к тому же он хороший нуклеофил в S_N2 -реакциях. При низких концентрациях гидроксид-иона реакция замещения идет быстрее элиминирования даже для третичных алкилгалогенидов¹⁾. Какое основание может служить в данном случае хорошей альтернативой?

Как идеальный агент для осуществления E2-реакции можно рекомендовать *трет*-бутоксид-ион, с которым мы уже встречались. Он и достаточно объемный, и является сильным основанием ($pK_{aH}=18$). Ниже показано, как он используется для превращения дибромида в диен в результате двух последовательных реакций E2-элиминирования. Дибромиды можно легко получить из алкенов (в гл. 20 вы увидите, как именно), поэтому такая реакция представляет собой полезный двухстадийный метод превращения алкенов в диены.

Синтез диена двойным E2-элиминированием



Продуктом приведенной ниже реакции является ацеталь кетена. Мы встречали кетен ($CH_2=C=O$) в гл. 15 (т. 1). В отличие от большинства ацеталей его нельзя получить прямо из кетена, так как кетен слишком неустойчив. Вместо этого обычным способом получают ацеталь бромацетальдегида, который затем обрабатывают раствором *трет*-BuOK для элиминирования HBr.



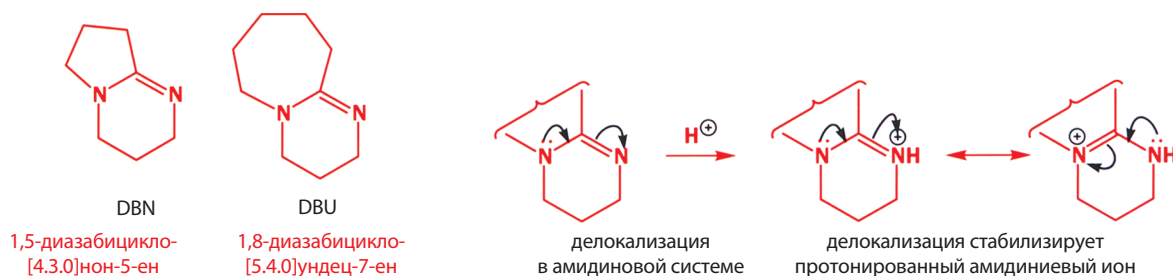
бромацетальдегид

«диэтилацеталь кетена»

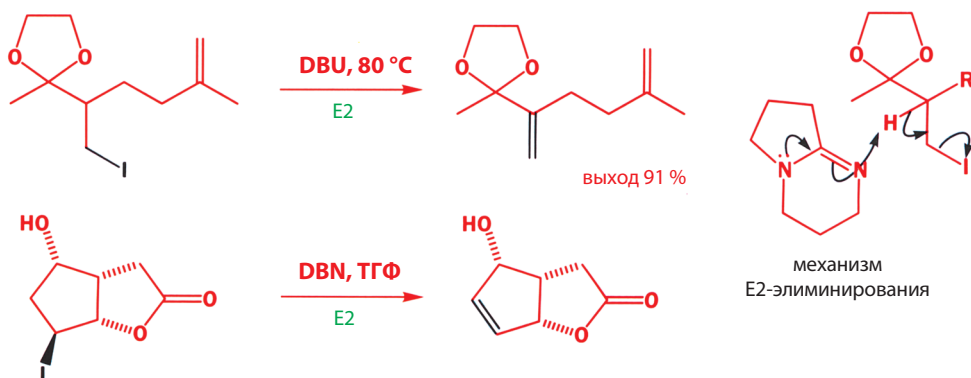
Два основания, наиболее часто используемые для превращения алкилгалогенидов в алкены, уже упоминались в гл. 8 (т. 1) и в конце гл. 18. Это DBU и DBN. Оба эти основания – амидины. Их повышенная основность (pK_{aH} обоих $\sim 12,5$) обусловлена стабилизацией положительного заряда в протонированном амидиниевом ионе за счет участия неподеленной пары электронов непротонированного атома азота. Объемы этих молекул с конденсированными циклами

¹⁾ В действительности пока нет ни одного надежного доказательства реализации S_N2 -механизма в реакциях третичных галогенидов с гидроксид-ионом. – Прим. перев.

весьма значительны, и поэтому они отрывают протон от субстрата намного быстрее, чем атакуют атом углерода в реакции нуклеофильного замещения.



При действии на алкилгалогениды DBU или DBN происходит элиминирование HX с образованием алкенов. В качестве двух примеров ниже приведены реакции получения алкенов, которые далее используются в синтезе природных веществ.



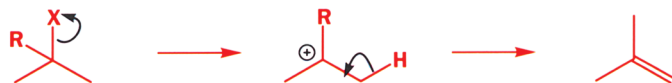
Структура субстратов, вступающих в реакции E1

Первая реакция элиминирования, обсуждавшаяся в этой главе ($t\text{-BuBr}$ + гидроксид-ион) иллюстрирует очень важный момент. Исходный субстрат – третичный алкилгалогенид, который может вступать в реакцию замещения только по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$. Но в реакциях элиминирования он может реагировать либо по механизму E2 (при действии сильных оснований), либо по механизму E1 (в присутствии слабых оснований). Пространственные факторы, которые препятствуют протеканию $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакции у атома углерода, несущего объемистые заместители, в реакциях элиминирования не играют столь большой роли. Тем не менее реакция E1 протекает *только* для тех субстратов, которые склонны к ионизации с образованием относительно стабильных карбокатионов, например для третичных, аллильных или бензильных алкилгалогенидов. Вторичные алкилгалогениды могут вступать в реакцию элиминирования по механизму E1, но первичные алкилгалогениды реагируют только по механизму E2, поскольку первичный карбокатион, который должен образовываться в ходе E1-элиминирования, слишком нестабилен. Далее приведены типы субстратов, которые могут вступать в реакции E1-элиминирования. Однако следует помнить, что при определенных условиях (например, в присутствии сильных оснований) любой из этих субстратов также может реагировать и по механизму E2. Для полноты картины мы включили сюда и три алкилгалогенида, для которых невозможно элиминирование ни по одному из этих механизмов просто потому, что они не содержат атомов водорода, которые могли бы отщепиться от атома углерода, соседнего с уходящей группой.

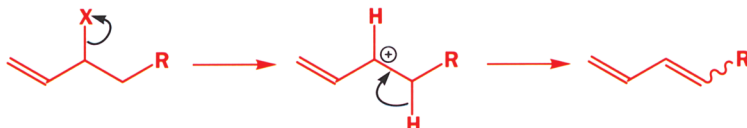
Субстраты, которые легко вступают в реакции E1-элиминирования

стабилизированные карбокатионы

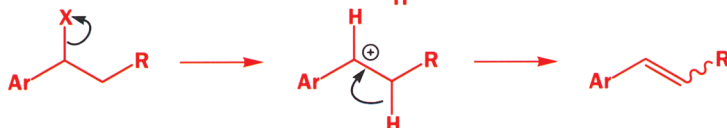
третичные



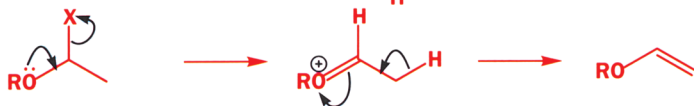
аллильные



бензильные



содержащие
в α-положении
гетероатом



Субстраты, которые никогда не вступают
в реакции E1-элиминирования

вторичные

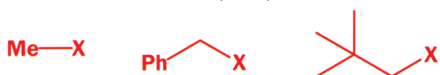


Субстраты, которые никогда не всту-
пают в реакции E1-элиминирования

первичные



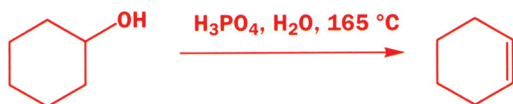
Субстраты, которые не могут вступить в реакции элиминирования независимо от
механизма, так как в них отсутствуют подходящие атомы водорода



могут также вступать в реакции E2-элиминирования

не могут вступить в реакцию
E2-элиминирования

Полярные растворители также облегчают протекание реакции E1, поскольку они стабилизируют промежуточно образующийся карбокатион. Элиминирование воды по механизму E1 из спирта в водном или спиртовом растворе – один из часто встречающихся процессов, имеющих большое практическое значение. Отщепление воды от молекулы спирта облегчается в присутствии кислотного катализатора. В разбавленном растворе H_2SO_4 или H_3PO_4 процесс замещения не конкурирует с элиминированием из-за отсутствия в реакционной среде эффективного нуклеофила. В этих условиях вторичный спирт циклогексанол превращается в циклогексен.



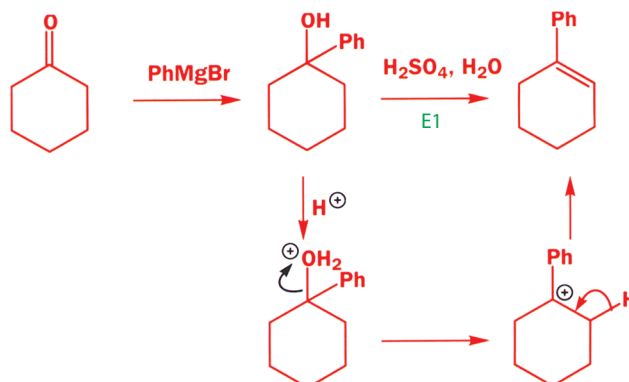
Лучше всего реакция E1-элиминирования протекает для третичных спиртов. Их можно получить по методу, описанному в гл. 9 (т. 1): реакцией нуклеофильного присоединения металлоорганических соединений к карбонильным соединениям. Нуклеофильное присоединение с последующим E1-элиминированием – лучший метод получения, например, 1-замещенного циклогексена. Заметим, что протон, необходимый для осуществления первой

В механизме E1 после отщепления уходящей группы практически любая частица может выступать в качестве основания для отщепления протона от промежуточно образовавшегося карбокатиона. Для этой цели вполне эффективны, например, даже слабо-основные молекулы растворителя (воды или спиртов), поэтому часто в механизмах таких реакций пишут стадию, в которой протон просто «отщепляется» от промежуточного карбокатиона. Мы уже использовали это на последней схеме и на схеме, демонстрирующей способность субстратов разного типа вступать в реакции E1-элиминирования. Интересно, что идея такой «потери протона» послужила основой для разработки «суперкислот», которые были описаны в гл. 17 (т. 1). Используемые в этих системах противоионы BF_4^- и SbF_6^- не проявляют не только нуклеофильных, но и основных свойств.

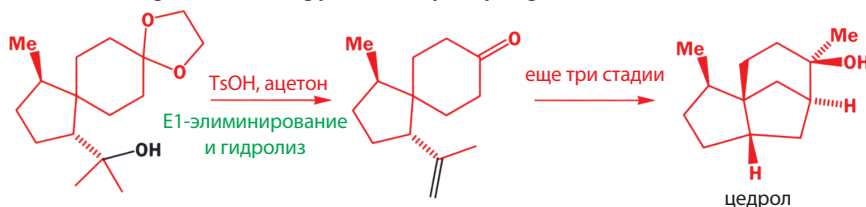


Понятие об атоме в «голове» моста (узловом атоме) было введено на с. 40.

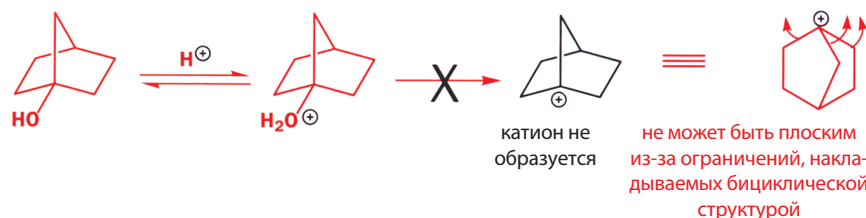
стадии реакции, возвращается на последней стадии, т. е. реакция требует только каталитического количества кислоты.



Цедрол – важное вещество, используемое в парфюмерной промышленности; он имеет запах древесины кедра. Синтез, предложенный Кори, включает стадию протекающих одновременно процессов E1-элиминирования и гидролиза ацетала, которые катализируются толуолсульфокислотой.



В конце гл. 18 мы познакомились с несколькими бициклическими структурами. При проведении реакций элиминирования для соединений такого типа иногда встречаются специфические проблемы. Например, приведенное ниже соединение не подвергается элиминированию ни по E1-, ни по E2-механизму. Трудности, которые возникают в этом случае в реакции, протекающей по механизму E2, мы рассмотрим позднее. А реакция E1-элиминирования, в которой необходимо образование плоского карбокатиона, невозможна, поскольку в бициклической структуре атом углерода в «голове» моста не может стать плоским. И хотя катион является третичным, он имеет очень высокую энергию и не может образоваться. Иначе говоря, в неплоской структуре должна оставаться незанятой sp^3 -орбиталь. В плоских карбокатионах незанятой всегда является p -орбиталь, что (см. гл. 4, т. 1) всегда термодинамически наиболее выгодно.



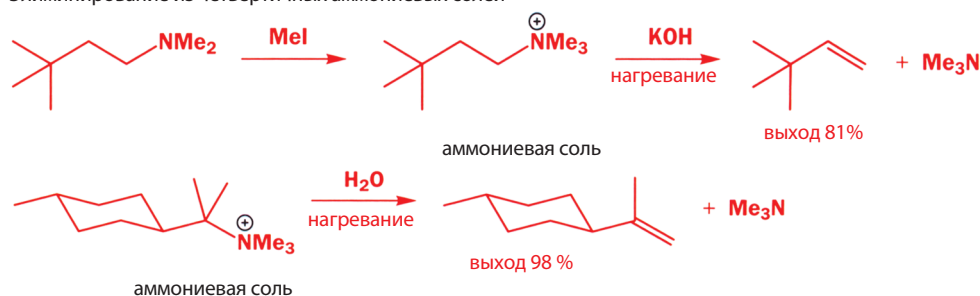
Правило Бредта

Невозможность образования плоского катиона на атоме в «голове» моста означает, что двойная связь никогда не образуется при таком атоме углерода в бициклической системе (если циклы достаточно малы). Этот принцип известен как правило Бредта, но, как и для любого правила, важнее знать причину, чем фамилию автора, предложившего это правило. Правило Бредта просто является следствием пространственных напряжений, возникающих при попытке сделать узловую атом углерода плоским.

Влияние уходящей группы

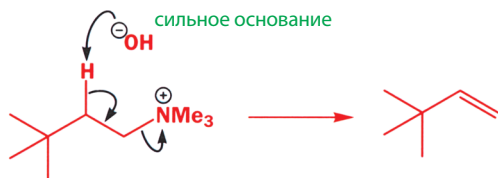
Пока наш выбор уходящих групп для реакций элиминирования был невелик. До сих пор мы обсуждали только реакции **E2-элиминирования для алкилгалогенидов** и **E1-элиминирования для протонированных спиртов**. Мы делали это вполне осознанно, поскольку в огромном большинстве реакций элиминирования принимают участие именно эти субстраты. Поскольку концентрация субстрата входит в уравнение скорости как **E1-, так и E2-процессов, эффективность реакций элиминирования**, протекающих по этим механизмам, напрямую зависит от легкости отщепления уходящей группы: чем лучше уходящая группа, тем быстрее идет реакция элиминирования. В качестве уходящих групп могут выступать, например, амины в реакциях элиминирования из четвертичных аммониевых солей.

Элиминирование из четвертичных аммониевых солей



Субстраты с этой уходящей группой могут реагировать как по E1-, так и по E2-механизму. Теперь на основании того, что уже известно, вы можете определить, что одна из приведенных здесь реакций протекает по механизму E2, а другая – по E1. В первом случае используется сильное основание, а образование стабилизированного катиона невозможно. Эта реакция не может протекать по механизму E1. Такие условия характерны для E2-реакций. Во второй реакции возможно образование стабилизированного третичного катиона, и здесь, следовательно, возможен как E1-, так и E2-механизм. Однако, поскольку в реакционной смеси сильное основание отсутствует, должен реализовываться механизм E1.

E2-элиминирование



E1-элиминирование

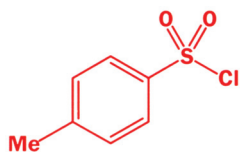


Вы уже знаете, что в присутствии кислоты гидроксильная группа превращается в хорошую уходящую группу. Такая активация, однако, эффективна только для тех субстратов, которые могут реагировать по механизму E1. Гидроксильная группа *никогда* не выступает как уходящая группа в реакциях E2-элиминирования, поскольку эти реакции протекают только в присутствии основания.

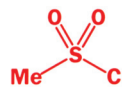
- Анион OH^- никогда не выступает в качестве уходящей группы в E2-реакциях.

Для проведения реакций элиминирования из первичных и вторичных спиртов гидроксильную группу обычно превращают в хорошую уходящую группу с помощью сульфонилирования действием *p*-толуолсульфохлорида (тозилхлорида, TsCl) или метансульфохлорида (мезилхлорида, MeSO₂Cl или MsCl).

Обратите внимание на этот новый «органический элемент»: $-\text{Ms} = -\text{SO}_2\text{Me}$.



пара-толуолсульфохлорид
(тозилхлорид, TsCl)



метансульфохлорид
(мезилхлорид, MsCl)

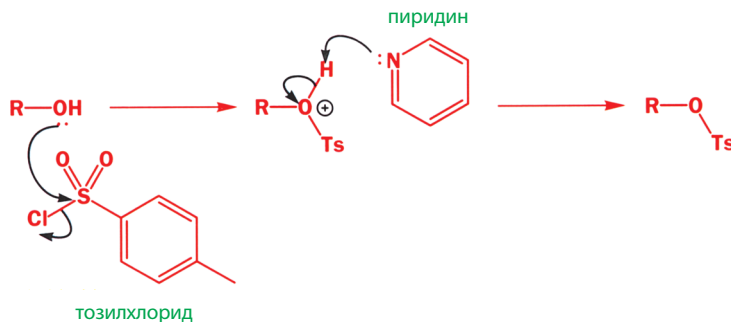
Эфиры *p*-толуолсульфоновой кислоты (тозилаты) можно получить из спиртов обработкой TsCl в присутствии пиридина. В гл. 17 (т. 1) мы уже использовали тозилаты как хорошие электрофилы в реакциях нуклеофильного замещения со *слабоосновными* нуклеофилами. При действии сильных оснований, например *t*-BuOK, NaOEt, DBU или DBN, они очень легко подвергаются реакциям элиминирования. Ниже приведены два примера таких реакций.

Тозилаты в реакциях E2-элиминирования



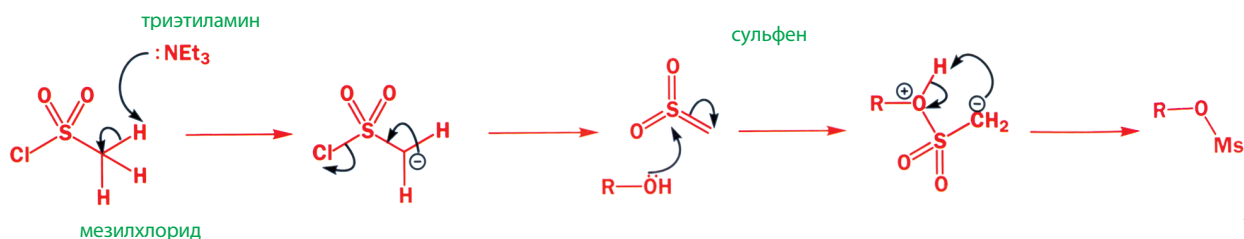
С метансульфохлоридом вы встречаетесь в первый раз. В присутствии основания (обычно это триэтиламин Et₃N) он реагирует со спиртами с образованием соответствующих метансульфонатов, но механизм их образования отличается от механизма реакции сульфонилирования TsCl. Первая стадия этой реакции – элиминирование из молекулы метансульфохлорида HCl с образованием **сульфена** (такой механизм не может реализоваться при использовании TsCl, поскольку в последнем нет протонов, необходимых для элиминирования). Атом серы в сульфене проявляет высокую электрофильность, что позволяет этому соединению реагировать с любым спиртом, включая и третичные спирты, которые реагируют с TsCl очень медленно. Далее сравниваются механизмы сульфонилирования с использованием этих двух реагентов.

Образование толуолсульфонатов (тозилатов):
реагенты ROH + TsCl + пиридин



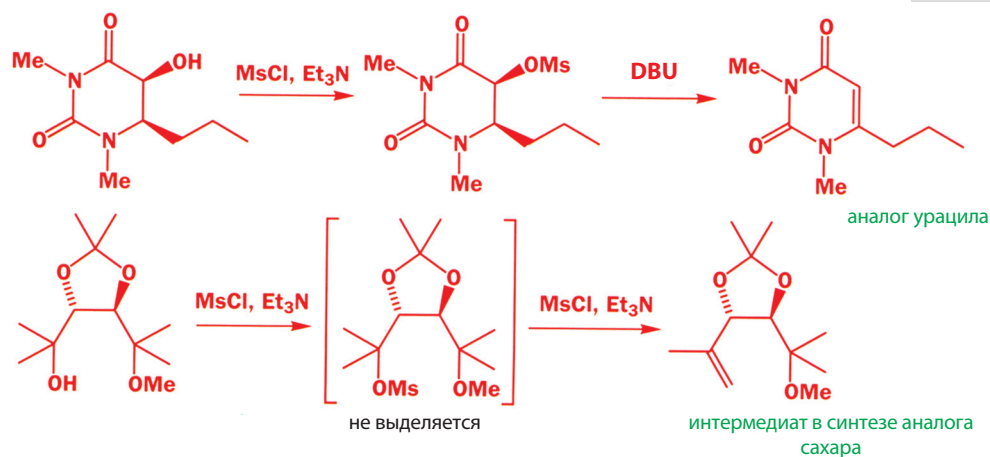
Образование метансульфонатов (месилатов):

реагенты ROH + MsCl + триэтиламин



Эфиры метансульфоновой кислоты (месилаты) при действии DBU или DBN вступают в реакции элиминирования. С практической точки зрения для превращения спиртов в алкены через мезилирование и *in situ* элиминирование удобнее всего вместе с MsCl для обоих процессов использовать одно и то же основание (Et₃N). Ниже приведены два примера получения биологически важных молекул. В первом случае месилат выделяли, а затем подвергали элиминированию под действием DBU, получая синтетический аналог урацила, одного из оснований, присутствующих в РНК. Во втором примере (при использовании Et₃N) месилат образуется и тут же вступает в реакцию элиминирования. Эта реакция использовалась при получении аналога одного из сахаров.

■ Подробнее об основаниях, входящих в состав РНК, и сахарах см. гл. 49 (т. 3).



Вторая реакция – это пример элиминирования воды из молекулы третичного спирта. Почему в данном случае нельзя использовать катализируемую кислотой реакцию E1? Дело в том, что молекула содержит чувствительную к кислотам ацетальную функциональную группу, но эта проблема прекрасно решается при применении месилата. Кроме того, при использовании кислотного катализатора возможно элиминирование метанола из другого третичного центра этой молекулы.

Как различить механизмы E1 и E2: кинетические изотопные эффекты

Мы уже познакомились с тем, какие типы исходных реагентов и условий проведения реакции приводят к преимущественному протеканию реакций E1 или E2, но пока еще ничего не было сказано о том, как распознаются эти механизмы. Основное отличие реакций E1 и E2 состоит в том, что в одном случае концентрация основания входит в уравнение скорости реакции, а в другом – нет. Поэтому один из способов определения механизма реакции заключается в изучении зависимости скорости реакции от концентрации основания. Но для многих E1-реакций сделать это довольно трудно, поскольку основание,

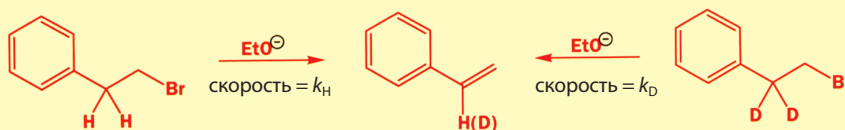
которое должно быть очень слабым, обычно одновременно является растворителем. Более надежный способ различить эти два механизма элиминирования состоит в изучении скоростей элиминирования в молекулах-изотопомерах, т. е. в субстратах, которые отличаются только тем, например, что один или несколько протонов в одном из них замещен(ы) атомами дейтерия. Различия в скоростях реакций таких молекул называют кинетическим изотопным эффектом (КИЭ).

До сих пор вам, возможно, говорили (и это правда!), что изотопы химического элемента, т. е. атомы, отличающиеся только числом нейтронов, содержащихся в их ядрах, с химической точки зрения идентичны. Но на самом деле это не совсем так. Изотопы различаются химически, и эти различия наиболее существенны для изотопов водорода, поскольку массы двух его стабильных изотопов (протия и дейтерия) различаются в два раза, чего нет ни для одного другого элемента. Кинетический изотопный эффект – это различие в скорости реакции, наблюдаемое при замещении в субстрате, реагенте или растворителе атома легкого изотопа, например протия (^1H), более тяжелым, в этом случае атомом дейтерия (^2H)¹⁾. Для любой реакции кинетический изотопный эффект определяется следующим образом:

$$\text{КИЭ} = \frac{k_{\text{H}}}{k_{\text{D}}}$$

↑ скорость для субстрата, содержащего ^1H
↑ скорость для субстрата, содержащего ^2H

Замена H на D в субстрате или реагенте сильно влияет на скорость реакции только в том случае, если в стадии, определяющей скорость реакции, происходит образование или разрыв связи с соответствующими изотопами H (D). Теоретически максимальное значение КИЭ для реакций, протекающих при комнатной температуре, в которых разрывается связь с H (или D), равно ~7. Например, сравнение скоростей этих двух реакций элиминирования при 25 °C показывает, что величина $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ равна 7,1.



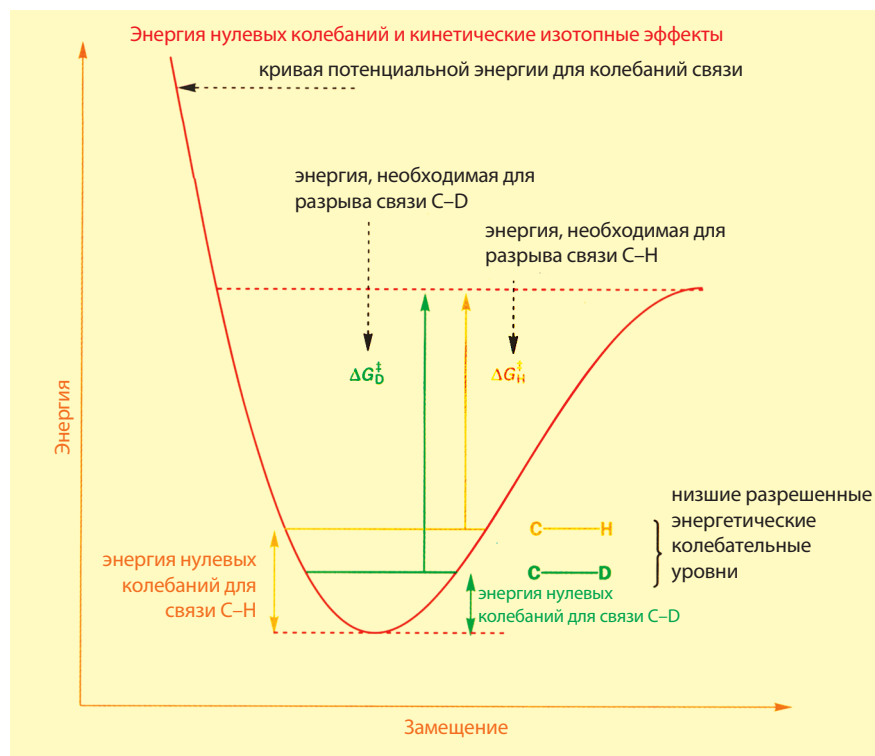
Кинетический изотопный эффект в этой реакции показывает, что в стадии, определяющей суммарную скорость процесса, разрывается связь C–H (или C–D). Следовательно, реакция протекает по механизму E2-элиминирования.

Откуда появляются кинетические изотопные эффекты? Даже если молекула находится на низшем энергетическом уровне при температуре 0 K, в ней никогда не прекращаются колебания атомов. Если бы колебания прекратились, это привело бы к нарушению фундаментального физического закона, принципа неопределенности Гейзенберга, согласно которому положение и момент квантовой частицы не могут быть точно определены одновременно. Но неколеблущаяся пара атомов имеет точно известный (нулевой) момент и точно фиксированные положения. Минимальная колебательная энергия, которую имеет молекула, называется энергией нулевых колебаний (zero point energy) (E_0) и определяется выражением $E_0 = 0,5h\nu$.

Для разрыва ковалентной связи необходимо затратить энергию, чтобы развести составляющие ее атомы на бесконечное (или просто достаточно большое) расстояние. С ростом энергии молекулы происходит возбуждение колебательных степеней свободы с нулевого уровня (имеющего энергию нулевых колебаний) до диссоциативного предела, при котором связь разрывается. Поскольку энергия нулевых колебаний связи C–H выше, чем связи C–D, реакции с разрывом связи C–H протекают быстрее, чем реакции с разрывом связи C–D, **если разрыв связи происходит на стадии, определяющей скорость реакции**. Это происходит только в реакции E2, но не в реакции E1. Таким образом, можно сформулировать общее правило: *если замена C–H на C–D существенно замедляет скорость реакции элиминирования, то реакция протекает по механизму E2* (см. рисунок на с. 57).

Теоретические расчеты, которые приводят к этому результату, не обсуждаются в данном учебнике. Желающие могут найти их в учебниках по физической органической химии.

¹⁾ Кинетические изотопные эффекты наблюдаются также и для других элементов. Например, достаточно хорошо изучены и широко используются при исследовании механизмов реакций изотопные эффекты при замещении ^{12}C на ^{13}C , но они существенно меньше по величине. – Прим. ред.

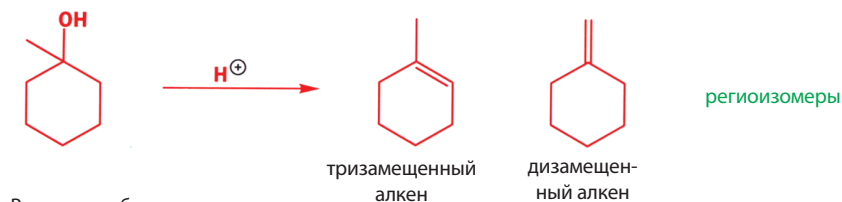
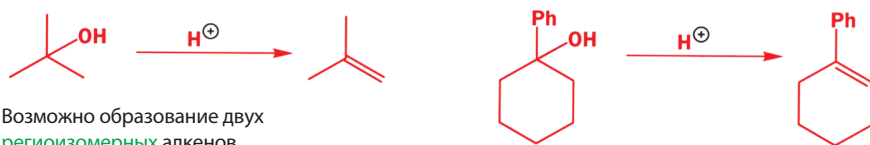


Более подробно о методах изучения механизмов органических реакций вы можете прочитать в гл. 41 (т. 3).

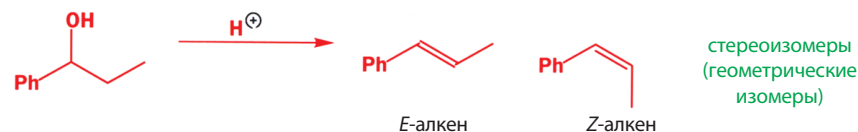
Реакции E1 могут быть стереоселективными

В некоторых реакциях элиминирования возможно образование только одного продукта, а в других – двух (или более) алкенов, которые отличаются либо положением двойной связи, либо ее стереохимией. Сейчас мы переходим к обсуждению факторов, которые определяют стереохимию (геометрию) и региохимию (т. е. место положения двойной связи) образующихся алкенов. Начнем с обсуждения реакций E1.

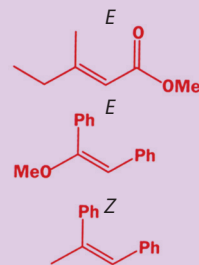
Возможен только один алкен



Возможно образование двух стереоизомерных алкенов

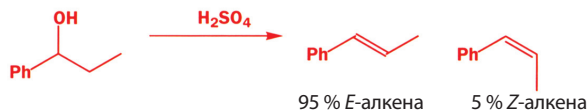


E/Z-номенклатура была введена в гл. 7 (т. 1). Перечитайте также гл. 16, где было уточнено определение E-и Z-алкенов. Для дизамещенных алкенов обозначение E соответствует транс-изомеру, а Z – цис-изомеру. Для определения E/Z-стереохимии три- и тетразамещенных алкенов нужно учесть старшинство групп на обоих концах двойной связи алкена по тем же правилам, которые были описаны в гл. 16 (т. 1) для R/S-энантиомеров. Если две группы с наибольшим старшинством расположены цис друг относительно друга, то стереохимия алкена описывается как Z, а при их транс-расположении алкен имеет E-стереохимию. Конечно, молекулы не знают этих правил, и иногда (как во втором приведенном здесь примере) E-алкен оказывается менее стабильным, чем его Z-изомер.



По пространственным причинам *E*-алкены и переходные состояния, ведущие к образованию *E*-алкенов, обычно имеют более низкую энергию, чем *Z*-алкены и ведущие к ним переходные состояния. Ведь в случае *E*-алкенов заместители более удалены друг от друга. Следовательно, если в реакции возможно образование обоих изомеров, то предпочтительно должен образовываться *E*-алкен. Именно это и происходит в реакциях *E1*-элиминирования – предпочтительно образуются пространственно менее затрудненные *E*-алкены. Ниже дан пример такой реакции.

В гл. 41 (т. 1) мы обсудим, почему переходные состояния при распаде высокоэнергетических интермедиатов (например, карбокатионов) очень близки по структуре к самим карбокатионам.



Геометрия продукта определяется в тот момент, когда происходит отщепление протона от промежуточно образовавшегося карбокатиона. Новая π -связь может образоваться только в том случае, когда вакантная *p*-орбиталь карбокатиона и разрывающаяся связь C–H расположены параллельно друг другу. В показанном примере возможны две конформации карбокатиона с такой параллельной ориентацией, но одна из них более стабильна, тогда как во второй возникают заметные пространственные затруднения. То же справедливо и для переходных состояний, ведущих к алкенам: переходное состояние, ведущее к образованию *E*-алкена, имеет более низкую энергию, поэтому *E*-алкен образуется в большем количестве, чем его *Z*-изомер (рис. 19.1). Процесс стереоселективен, поскольку в ходе реакции предпочтительно образуется один из двух возможных стереоизомерных продуктов.

Стереоселективное образование *E*-алкена

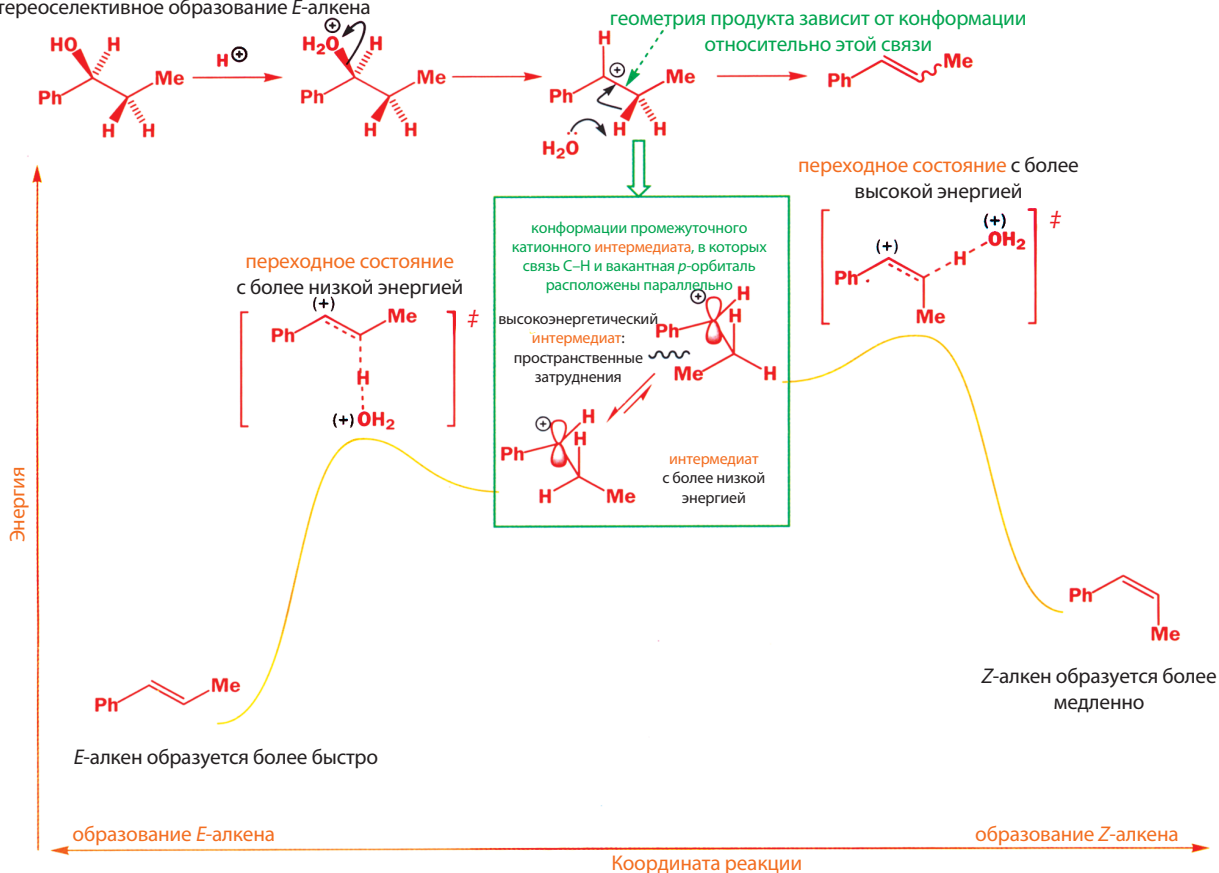
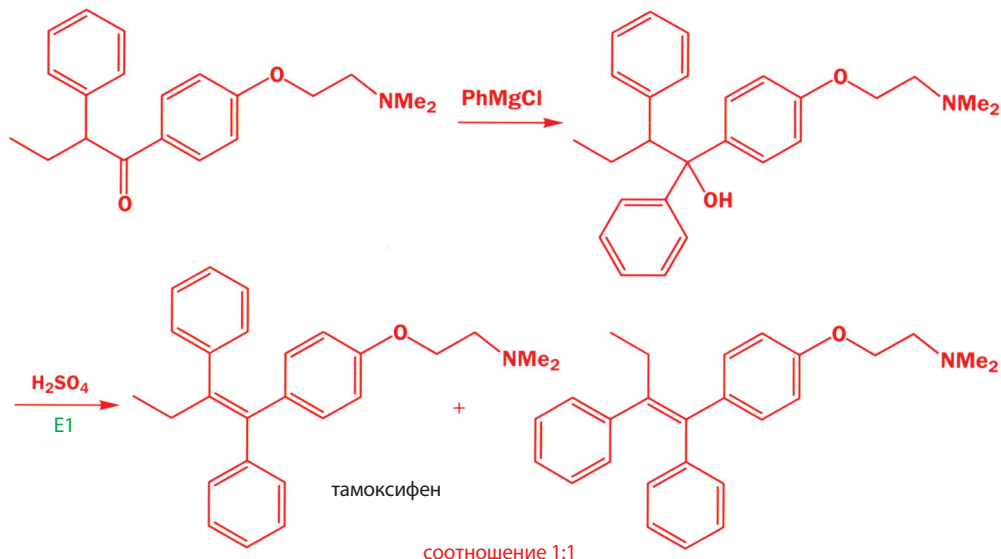


Рис. 19.1. Конкурентное образование *E*- и *Z*-алкенов в реакциях *E1*-элиминирования.

Тамоксифен – важный препарат для лечения рака груди, одной из наиболее часто встречающихся форм рака. Его эффект обусловлен блокированием действия женского полового гормона эстрогена. Тетразамещенная двойная связь в этой молекуле может быть получена реакцией E1-элиминирования. При этом двойная связь образуется только в одном положении, но оба стереоизомера образуются примерно в равных количествах.



Реакции E1 могут быть региоселективными

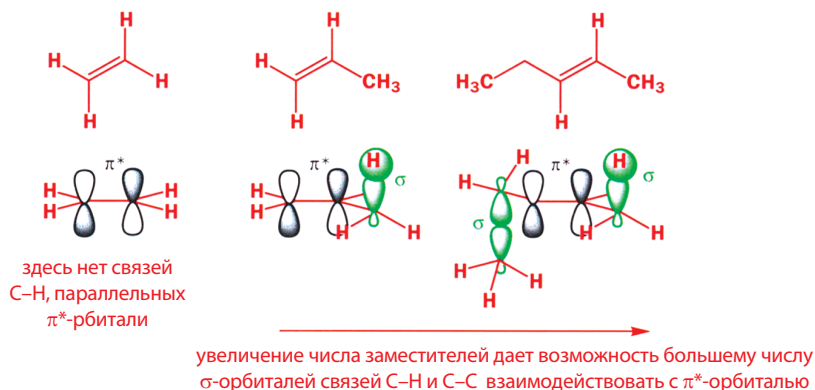
Те же идеи можно использовать при обсуждении реакций E1-элиминирования, в которых могут возникать региоизомерные алкены. Ниже приведен пример такой реакции.



В этой реакции преимущественно образуется алкен, при двойной связи которого содержится большее число заместителей, так как из двух возможных продуктов реакции такой алкен является более устойчивым.

- Более замещенные алкены стабильнее, чем менее замещенные.

Таков общий принцип. Почему это так? Причина та же, что и причина, определяющая, почему более замещенные карбокатионы более стабильны, чем менее замещенные. Из гл. 17 мы знаем, что стабильность карбокатионов возрастает, когда незанятая *p*-орбиталь может взаимодействовать с занятыми орбиталями расположенных в той же плоскости связей C–H и C–C. То же самое справедливо для π -системы двойной связи: она стабилизируется, когда незанятая π^* -разрыхляющая орбиталь может взаимодействовать с занятыми орбиталями параллельных ей связей C–H и C–C. Чем больше связей C–H и C–C доступно для такого взаимодействия, тем более стабилен алкен.



Итак, более замещенные алкены более устойчивы. Но это не объясняет, почему они образуются быстрее, чем менее стабильные алкены. Чтобы объяснить это, мы должны рассмотреть переходные состояния, ведущие к образованию двух алкенов. Оба образуются из одного и того же карбокатиона и отличаются только тем, какой из протонов начинает отщепляться от этого катиона. Удаление протона, показанного на рисунке справа (стрелка коричневого цвета) ведет к переходному состоянию, в котором частично образуется монозамещенная двойная связь. Удаление протона слева (стрелка оранжевого цвета) ведет к переходному состоянию, в котором частично образующаяся двойная связь имеет три заместителя (рис. 19.2). Это стабилизирует переходное состояние, т. е. его энергия будет ниже, чем у второго переходного состояния, поэтому более замещенный алкен образуется быстрее.

Региоселективное образование более замещенного алкена

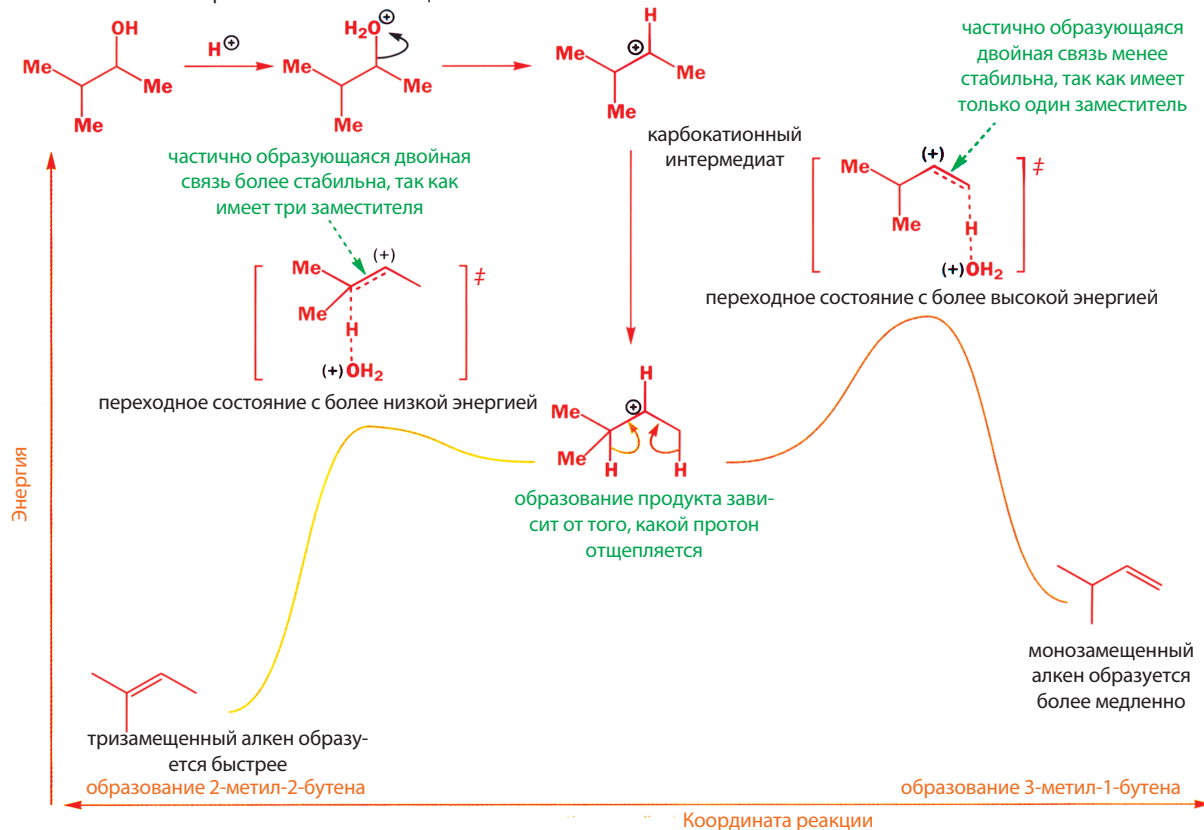


Рис. 19.2. Энергетический профиль реакций образования изомерных алкенов по механизму E1.

Хотя реакции E1 протекают с определенной стерео- и региоселективностью, уровень селективности в E2-реакциях может быть заметно выше из-за более серьезных требований к переходному состоянию реакции E2-элиминирования. Мы вернемся к методам, позволяющим получать алкены со строго определенной геометрией двойной связи, в гл. 31.

Реакции E2-элиминирования протекают через антиперипланарное переходное состояние

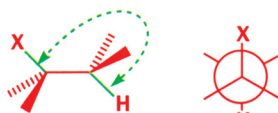
В реакциях E2-элиминирования новая π -связь образуется в результате перекрывания σ -орбитали связи C–H и σ^* -орбитали связи C–X. Для обеспечения наиболее эффективного перекрывания эти две орбитали должны лежать в одной плоскости. Это возможно для двух конформаций исходной молекулы. В одной H и X расположены синперипланарно, в другой – антиперипланарно. Антиперипланарная конформация более стабильна, поскольку она является заторможенной, а синперипланарная – заслоненной. Но более важно то, что только в антиперипланарной конформации две реагирующие связи (и соответствующие орбитали) практически параллельны.

две конформации, в которых H и X
расположены в одной плоскости



синперипланарная (заслоненная)
конформация

связи параллельны



антиперипланарная (заторможенная)
конформация

В результате реакции E2-элиминирования происходят тогда, когда молекула находится в антиперипланарной конформации. Несколько позднее мы расскажем, как можно это доказать, а сначала рассмотрим E2-элиминирование, которое приводит преимущественно к одному из двух возможных стереоизомеров. 2-Бромбутан имеет две конформации, в которых H и Br антиперипланарны, но в большем количестве образуется продукт, возникающий из менее затрудненной конформации. В результате преобладает E-алкен.



H и Br должны быть антиперипланарны для осуществления
реакции E2-элиминирования: две возможные конформации
с таким расположением

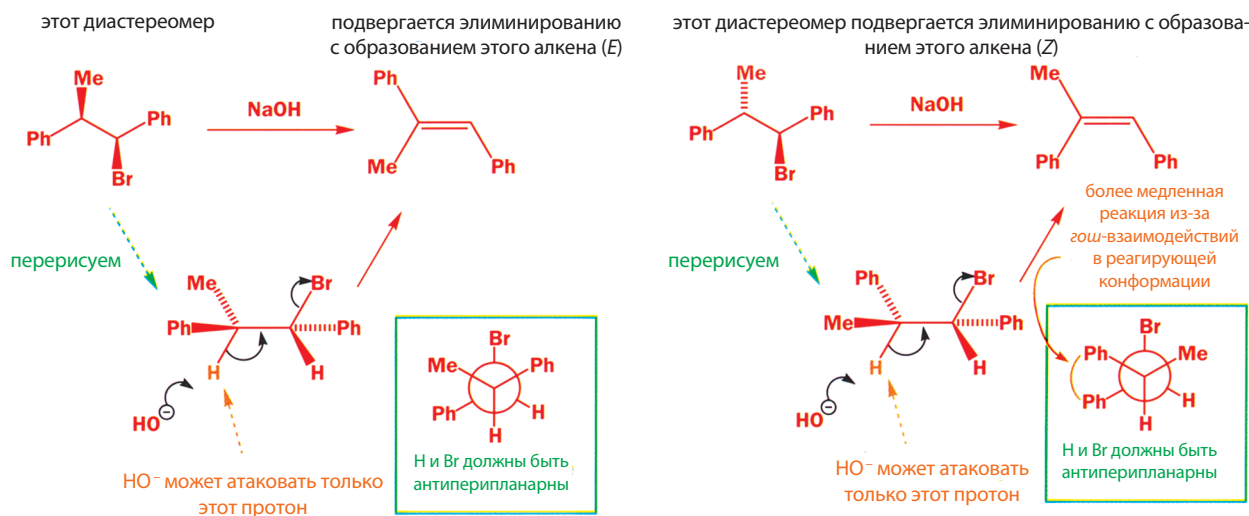


Здесь есть выбор: элиминирование может протекать с отщеплением одного из двух протонов, поэтому стереохимия продукта определяется тем, какой из этих протонов будет антиперипланарным к уходящей группе в ходе реакции. Именно это и определяет стереохимический результат.

Стере- и региоселективность в реакциях E1 определяется *кинетическими факторами*, т. е. тем, какой алкен образуется быстрее. Но известно, что некоторые реакции E1-элиминирования обратимы: образующиеся алкены могут вновь протонироваться кислотой, что ведет к образованию карбокатиона. Подробнее это обсуждается в гл. 20. Такое обратимое протонирование приводит к тому, что начинают выполняться условия *термодинамического* контроля и в результате образуется более стабильный продукт. В принципе мы не можем *a priori* сказать, какой фактор будет преобладать для той или иной реакции E1. Но реакции E2 подчиняются только кинетическому контролю, поскольку E2-реакции никогда не бывают обратимыми.

Реакции E2-элиминирования могут быть стереоспецифическими

В приведенном ниже примере только один протон может принимать участие в реакции элиминирования. Возможно только одно антиперипланарное переходное состояние, и стереохимия продукта (*E* или *Z*) зависит от того, какой из диастереомеров был использован в качестве исходного субстрата. Если первый диастереомер нарисовать так, чтобы протон и бром находились в плоскости страницы в антиперипланарном положении, как это требуется для реализации E2-элиминирования, одна из двух фенильных групп будет направлена к читателю, а другая – от него. Эта взаимная ориентация сохраняется в ходе реакции, когда гидроксид-ион атакует связь C–H, а Br[−] отщепляется. В результате две фенильные группы имеют *транс*-ориентацию в продукте (образуется *E*-алкен). Возможно, это легче понять при рассмотрении той же конформации с помощью проекции Ньюмена.



Второй диастереомер по тем же причинам образует *Z*-алкен. Здесь две фенильные группы находятся по одну сторону плоскости H–C–C–Br в реагирующей антиперипланарной конформации, что хорошо видно на проекции Ньюмена. Поэтому они оказываются в продукте в *цис*-ориентации. Из каждого диастереомера образует свой алкен и с разными скоростями. Первая реакция примерно в 10 раз быстрее, чем вторая. Причина в том, что, хотя обе конформации, вступающие в реакцию, антиперипланарные, они различаются по стабильности. Из проекции Ньюмена для активной конформации второй реакции ясно видно, что две фенильные группы находятся в синклиальном (*гош*) положении относительно друг друга, и вследствие сильного пространственного отталкивания между этими большими группами в любой момент времени относительно малая доля молекул будет принимать конформацию для элиминирования, нарисованную справа, а поэтому скорость реакции мала. Реакции, в которых стереохимия продукта определяется стереохимией исходного субстрата, называются стереоспецифическими.

• Стереоселективные или стереоспецифические?

- Стереоселективные реакции приводят к образованию одного преобладающего продукта, поскольку имеется несколько

путей реакции. Предпочтительным является либо путь с наименьшей энергией активации (кинетический контроль), либо путь, ведущий к самому стабильному продукту (термодинамический контроль).

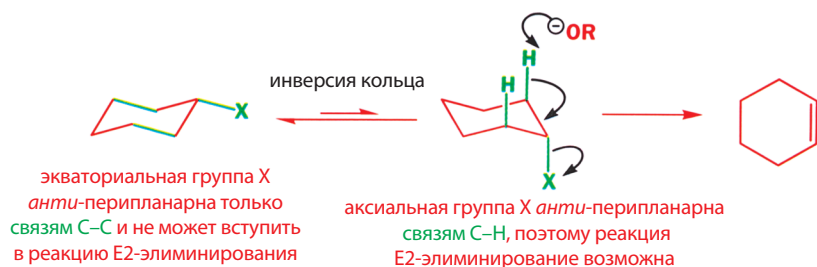
- Стереоспецифические реакции приводят к образованию единственного изомера, однозначно определяемого механизмом реакции и стереохимией исходного субстрата. В этом случае нет выбора между возможными продуктами реакции. В результате реакции разные стереоизомеры исходного субстрата образуют разные диастереомеры продукта.

■ Стереоспецифическая реакция это не просто реакция, которая очень стереоселективна! Два этих термина имеют разный смысл, и не являются отражением разной степени проявления одного и того же свойства.

Реакции E2-элиминирования для производных циклогексана

Стереоспецифичность рассмотренных нами реакций – хорошее доказательство того, что E2-реакции протекают через антиперипланарное переходное состояние. Поскольку известны исходный диастереомер и конечный алкен, направление реакции определено однозначно.

Дополнительные доказательства можно получить при изучении реакций замещенных циклогексанов. В гл. 18 было показано, что заместители в циклогексановом кольце могут быть расположены параллельно друг другу только в том случае, когда они оба находятся в аксиальных положениях. Экваториальные связи C–X антиперипланарны только связям C–C и не могут принимать участия в элиминировании. При обработке основанием незамещенных циклогексилгалогенидов мы не встречаемся с особыми трудностями: хотя аксиальный конформер менее стабилен, значительная часть молекул все же имеет аксиальную конформацию. И именно аксиальный конформер подвергается элиминированию.

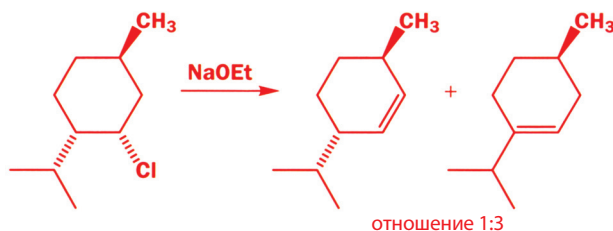


- В реакциях E2-элиминирования производных циклогексана как связь C–H, так и связь C–X должны быть аксиальными.

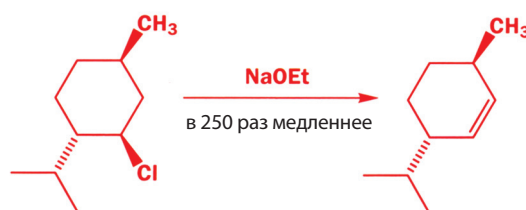
Два диастереомерных циклогексилхлорида, полученных из ментола, реагируют с основанием, например с этоксидом натрия, в одинаковых условиях по-разному. Оба отщепляют HCl, но диастереомер А реагирует быстро, образуя смесь продуктов, в то время как диастереомер Б, который отличается только конфигурацией атома углерода, с которым соединен хлор, образует единственный алкен, но реагирует намного медленнее. Мы можем исключить механизм E1, так как в этом случае из обоих диастереомеров должен образовываться один и тот же катион. А это означает, что хотя скорость реакций

и может различаться, но из обоих диастереомеров должны образовываться одинаковые продукты в одном и том же соотношении.

Элиминирование для диастереомера А



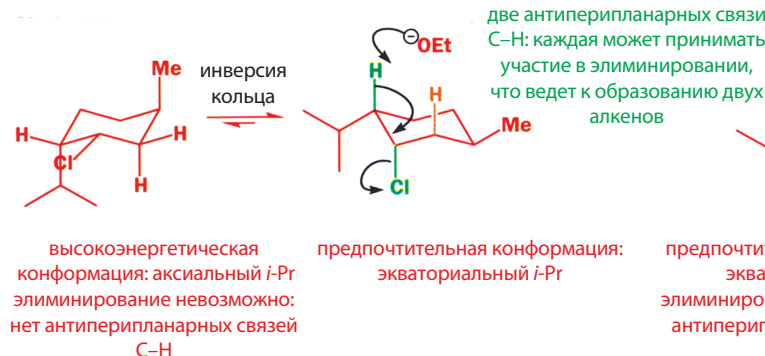
Элиминирование для диастереомера Б



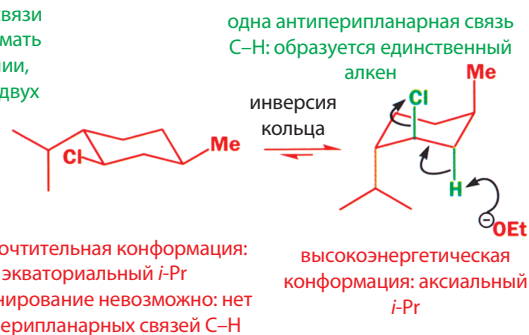
Объяснить эти различия можно, нарисовав конформации молекул. Обе молекулы могут принимать конформацию кресла. И в общем случае самой стабильной кресловидной конформацией является та, в которой в экваториальном положении находится наиболее объемистый заместитель (или наибольшее число заместителей). В рассмотренных примерах такой заместитель – изопропильная группа, так как она наиболее разветвленная и для нее наблюдаются самые большие 1,3-диаксиальные взаимодействия, когда она занимает аксиальное положение. В обоих диастереомерах экваториальное положение изопропильной группы означает, что Me также расположен экваториально. Единственное различие между диастереомерами – это ориентация атома хлора. Для диастереомера А в основной конформации хлор должен быть аксиальным благодаря фиксированной относительной конфигурации исходного субстрата. Эта конформация идеально подходит для E2-элиминирования, причем имеются два антиперипланарных протона, которые могут отщепляться при действии основания. Это приводит к двум алкенам в соотношении 3:1 с преобладанием более замещенного алкена (см. ниже).

В наиболее стабильной конформации диастереомера Б атом хлора расположен экваториально. Но экваториальные уходящие группы не могут участвовать в E2-элиминировании, так как в этой конформации отсутствуют протоны, антиперипланарные связи C–X. Это объясняет различие в скоростях реакций двух диастереомеров. В изомере А хлор расположен аксиально и фактически готов для участия в E2-реакции, в то время как в изомере Б аксиальное расположение уходящей группы реализуется только для очень незначительной доли всех молекул, которые имеют все три заместителя в аксиальном положении. Энергия такого конформера, в котором все заместители расположены аксиально, существенно выше, но Cl[–] может отщепиться только из такой конформации. Следовательно, концентрация молекул, способных вступать в реакцию, незначительна, и скорость реакции мала. В такой конформации имеется только один протон, антиперипланарный связи C–Cl, поэтому элиминирование ведет к образованию единственного алкена.

Конформация диастереомера А

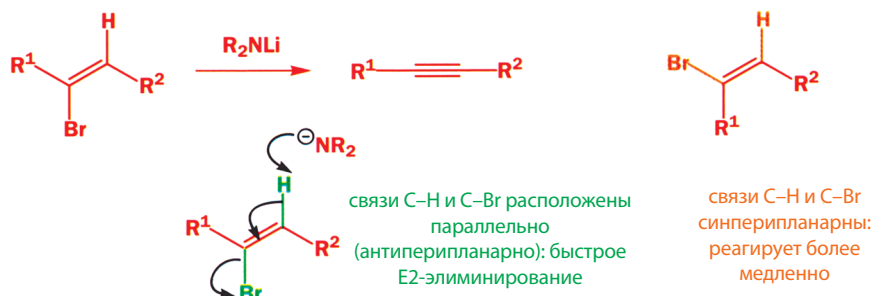


Конформация диастереомера Б



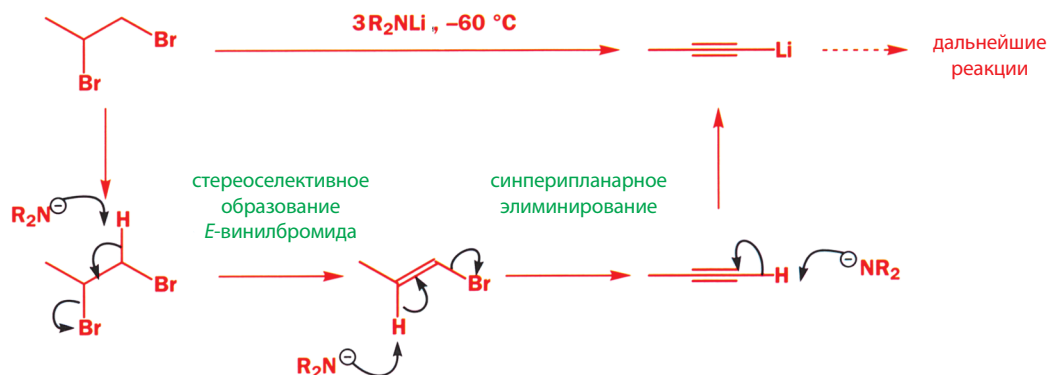
Реакции E2-элиминирования в винилгалогенидах: как получать алкины

Антиперипланарное расположение C–Br и C–H также достигается и в винилбромиде, если Br и H расположены в *транс*-положении друг к другу. E2-элиминирование из *Z*-изомера винилбромида дает алкин заметно быстрее, чем элиминирование из *E*-изомера, так как в *E*-изомере связи C–H и C–Br синперипланарны.



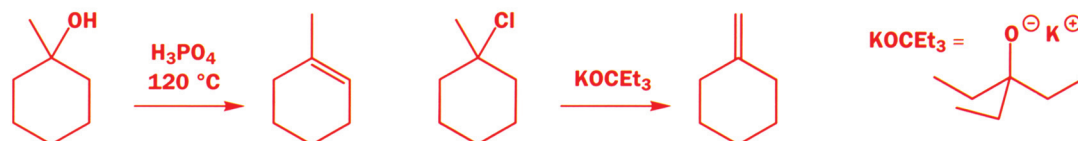
Здесь в качестве основания используется LDA (lithium diisopropylamide, диизопропиламид лития), получаемый депротонированием *i*-Pr₂NH бутиллитием. LDA очень сильное основание ($pK_a \sim 35$), но из-за большого объема изопропильных групп, создающих пространственные затруднения, он не проявляет нуклеофильных свойств. Поэтому он является идеальным для осуществления E2-элиминирования.

Сами винилбромиды можно получить из 1,2-дибромалканов реакцией элиминирования. Рассмотрим, что получается, когда 1,2-дибромпропан обрабатывают тремя эквивалентами R₂NLi. Сначала идет элиминирование с образованием винилгалогенида, а затем – элиминирование из винилгалогенида до алкина. Терминальный алкин обладает достаточно сильными кислотными свойствами, поэтому он депротонируется при действии R₂NLi. В реакции на это расходуется третий эквивалент LDA. В результате из полностью насыщенного исходного субстрата образуется литийорганическое производное алкина, которое может вступать в дальнейшие превращения. Это первая наша встреча с реакцией, в которой алкин образуется из молекулы, не содержащей тройной связи. Образование алкина из 1,2-дибромпропана

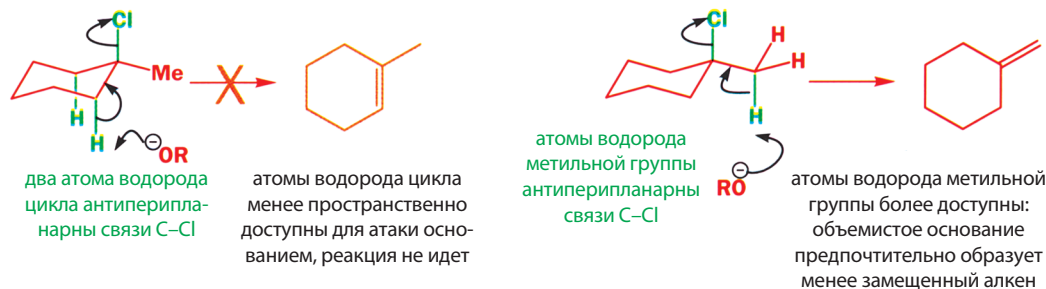


Региоселективность E2-элиминирования

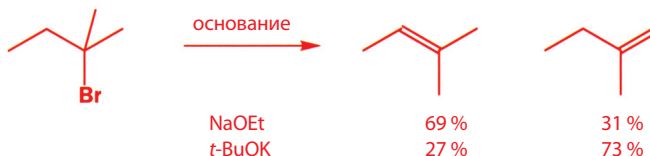
Ниже приведены две на первый взгляд похожие реакции элиминирования. В них используются разные условия реакции и применяются разные уходящие группы, но суммарный процесс один – элиминирование HX, ведущее к образованию одного из двух алкенов.



В первом примере катализируемое кислотой элиминирование воды из третичного спирта ведет к тризамещенному алкену. Элиминирование HCl из соответствующего третичного алкилхлорида, осуществляемое действием очень затрудненного пространственно основания, приводит к образованию менее стабильного дизамещенного алкена. Использованный в этой реакции алкоксид даже более затруднен пространственно, чем *t*-BuOK, так как объемистые этильные группы стремятся разместиться как можно дальше друг от друга. Причина столь разной региоселективности этих двух реакций – изменение механизма. Как мы уже знаем из предыдущего обсуждения, катализируемое кислотой элиминирование воды из третичных спиртов обычно протекает по механизму E1. Вы уже знаете и причины, по которым более замещенный алкен образуется в E1-реакции быстрее, чем менее замещенный (с. 60). И вас, конечно, не удивляет, что второе элиминирование под действием сильного пространственно затрудненного основания протекает по механизму E2. Но почему E2-реакция дает менее замещенный продукт? В данном случае это не связано с отсутствием связей C–H, антиперипланарных к уходящей группе. В конформации с аксиальным атомом хлора имеются два эквивалентных атома водорода циклогексанового кольца, которые могут принимать участие в E2-элиминировании, и отрыв основанием любого из них ведет к образованию тризамещенного алкена. К тому же и любой из трех эквивалентных атомов водорода метильной группы может находиться в таком положении, где он способен подвергаться E2-элиминированию с образованием дизамещенного алкена, причем независимо от того, будет ли атом хлора аксиальным или экваториальным. Пространственно затрудненное основание отрывает именно эти (и только эти) протоны. На приведенной ниже схеме суммированы две эти возможности.



Основание атакует атомы водорода метильной группы, так как они более пространственно доступны, поскольку находятся при первичном атоме углерода и удалены от других аксиальных водородов. E2-Элиминирование при использовании затрудненных оснований обычно дает алкен с менее замещенной двойной связью, так как E2-реакция протекает быстрее по менее замещенному атому. Водороды, присоединенные к менее замещенному атому углерода, также более кислотные. Это становится понятно, если мы сравним сопряженные основания: *трет*-бутил-анион более основан, чем метил-анион, поскольку в нем анионный центр дестабилизирован тремя алкильными группами. Поэтому соответствующий алкан является менее кислотным. Пространственные факторы играют главную роль и в приведенных ниже E2-реакциях. Здесь



замена этоксид-иона на *трет*-бутоксид ион приводит к тому, что основным продуктом реакции становится менее замещенный алкен.

• Региоселективность элиминирования

- E1-Реакции всегда приводят к образованию более замещенных алкенов.
- E2-Реакции также могут давать более замещенные алкены, но при использовании пространственно более затрудненных оснований региоселективность реакции меняется и наблюдается образование менее замещенных алкенов.

Правила Гофмана и Зайцева

Имена этих двух ученых традиционно связывают с двумя противоположными направлениями реакций элиминирования: образование в них более замещенных алкенов называют правилом Зайцева, а менее замещенных алкенов – правилом Гофмана. Вы часто можете увидеть эти фамилии, но главное помнить не то, чьим именем названо правило, а понимать причины, которые ведут к предпочтительному образованию каждого из двух типов алкена.

Стабилизирующие анион заместители дают возможность реализации еще одного механизма – E1cB

Завершая эту главу, рассмотрим реакцию, которая, как кажется на первый взгляд, идет вопреки тому, что было сказано до сих пор. Это элиминирование, катализируемое сильным основанием (KOH), напоминает реакцию E2. Но уходящей группой здесь является гидроксид-ион, который, как мы категорически утверждали, не может быть уходящей группой в реакциях E2-элиминирования.



Ключ к пониманию происходящего – присутствие карбонильной группы. Из гл. 8 (т. 1) мы уже знаем, что карбонильная группа стабилизирует соседний анионный центр за счет сопряжения, а из данных, приведенных в табл. 8.2, ясно видно, насколько кислотным является протон, соседний с карбонильной группой. Протон, который удаляется в ходе этого элиминирования, расположен именно рядом с карбонильной группой и, следовательно, является довольно кислотным ($pK_a \sim 20$). Это означает, что основание может оторвать его даже без одновременного отщепления уходящей группы. Образующийся анион достаточно стабилен благодаря делокализации заряда на карбонильную группу.



протон, изображенный зеленым цветом, становится более кислотным ($pK_a \sim 20$) благодаря влиянию соседней карбонильной группы

лучшее представление аниона, соседнего с C=O, – делокализация заряда с участием атома кислорода

▶ Такой делокализованный анион называют **енолят-ионом**. Мы обсудим еноляты подробнее в гл. 21 и в последующих главах.

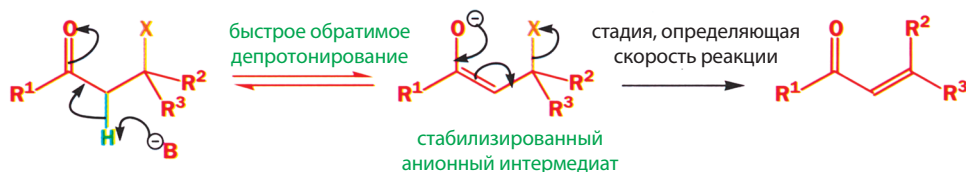
Хотя анион стабилизируется карбонильной группой, он все же предпочитает потерять уходящую группу и стать алкеном. Это следующая стадия реакции.



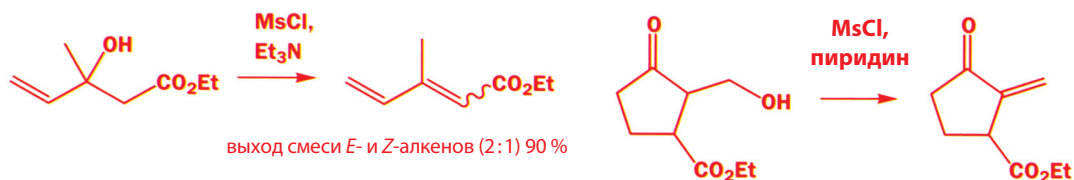
Заметим, что в обозначении E1cB нет над- и подстрочных индексов. Здесь буква c – строчная, а B – прописная.

Эта стадия определяет скорость всего процесса элиминирования. Таким образом, мы имеем дело с мономолекулярным элиминированием, т. е. с реакцией E1-типа. Но в ней уходящая группа отщепляется не от исходной молекулы, а от ее *сопряженного основания*. Такой тип элиминирования, который начинается с депротонирования, называется E1cB (сB – сопряженное основание, conjugate base). Ниже представлен полный механизм, обобщенный для других карбонильных соединений.

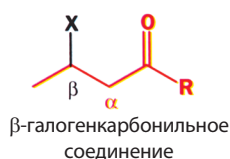
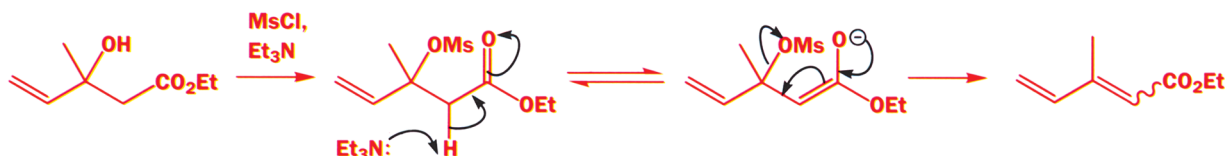
Механизм E1cB



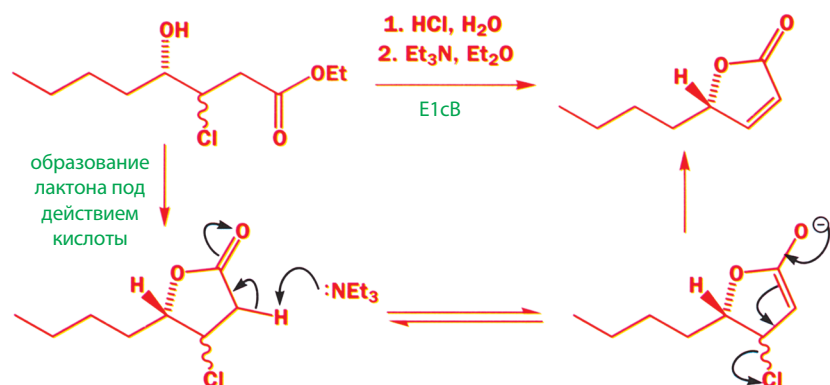
Важно отметить, что хотя HO^- никогда не является уходящей группой в E2-реакциях, он может быть уходящей группой в реакциях E1cB-типа. Анион отщепляется уже из алкоксида, поэтому нет необходимости создавать окси-анион. Сопряжение также содействует потере HO^- . Как показывает приведенная выше схема, в этой реакции могут принимать участие и другие уходящие группы. Ниже приведены два примера с метансульфонатом в качестве уходящей группы.



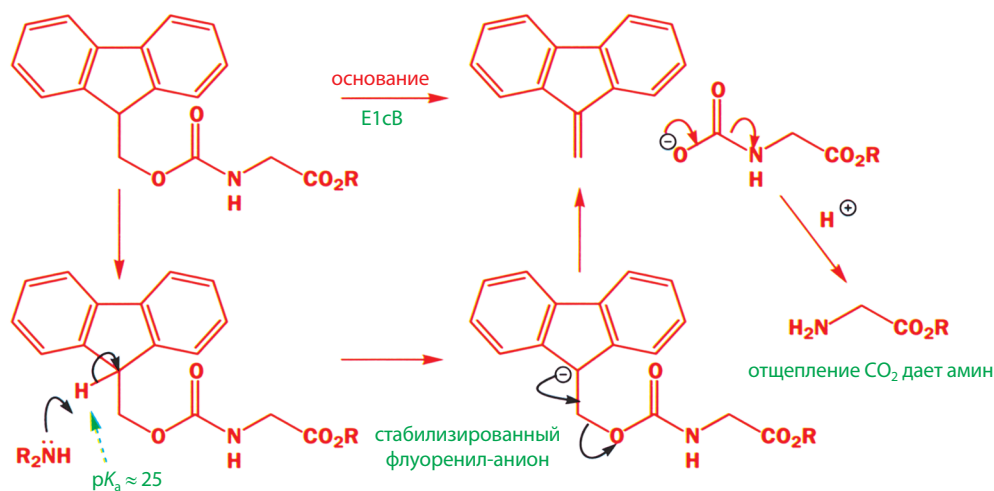
На первый взгляд кажется, что первая реакция протекает по механизму E1 (стабилизированный катион), а вторая – по механизму E2, но фактически обе являются реакциями E1cB. Наиболее надежный путь опознать возможное E1cB-элиминирование – это посмотреть, будет ли двойная связь в продукте сопряжена с карбонильной группой. Если да, то вероятный механизм реакции E1cB.



β-Галогенкарбонильные соединения могут быть весьма нестабильными: сочетание хорошей уходящей группы и кислотного протона означает, что E1cB-элиминирование протекает чрезвычайно легко. На приведенной схеме смесь диастереомеров сначала подвергается кислотнo-катализируемой лактонизации (гл. 12, т. 1). Последующее E1cB-элиминирование при действии триэтиламина приводит к продукту, известному под названием **бутенолид**. Бутенолиды – широко распространенные фрагменты во многих природных соединениях.



Заметьте, что на последних схемах мы нарисовали стадию депротонирования равновесной. Эти равновесия сдвинуты влево, поскольку триэтиламин ($pK_a \approx 10$) и гидроксид-ион ($pK_a = 15,7$) не настолько сильные основания, чтобы полностью удалить протон, соседний с карбонильной группой ($pK_a \approx 20$). Но, поскольку отщепление уходящей группы практически необратимо, для протекания реакции достаточно, чтобы образовалось очень небольшое количество депротонированного карбонильного соединения. Важно отметить, что в реакцию E1cB вступают только те субстраты, которые содержат стабилизирующую анион группу по соседству с удаляемым протоном. Такая стабилизация аниона не должна быть слишком сильной, но достаточной, и тогда реакция E1cB становится возможной. Ниже приведен важный пример, в котором две фенильные группы стабилизируют анион, а уходящей группой является карбамат-анион (R_2N-CO_2).



Отщепляющийся протон имеет $pK_a \approx 25$, так как его сопряженное основание – флуоренил-анион – аналог ароматического цикlopentadiенильного аниона, строение которого мы обсуждали в гл. 8. Элиминирование E1cB протекает при использовании в качестве основания вторичного или третичного амина. Спонтанное отщепление CO_2 от продукта элиминирования приводит к образованию амина. Вы встретите этот класс реакций также в гл. 25, где мы обсудим флуоренилметилоксикарбонильную (Fmoc) защитную группу.

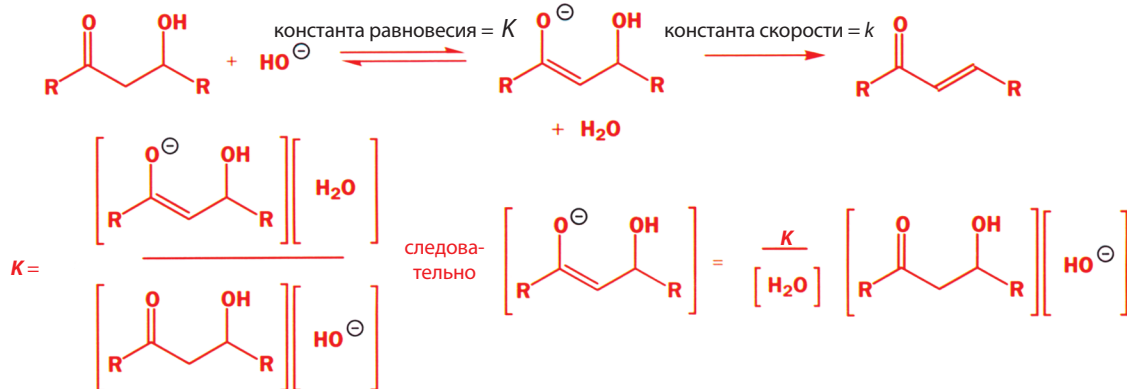


ароматический
циклопентадиенил-анион,
содержащий 6 π -электронов

Уравнение скорости E1cB элиминирования

Стадия, определяющая скорость реакции E1cB-элиминирования, – мономолекулярна, поэтому можно было бы ожидать, что этот тип элиминирования

подчиняется уравнению скорости первого порядка. Но в действительности скорость также зависит и от концентрации основания. Мономолекулярное элиминирование происходит из аниона, концентрация которого определяется концентрацией основания благодаря равновесию, которое мы только что обсудили. Используя приведенную ниже общую схему реакции E1cB, можно выразить концентрацию аниона следующим образом:



Скорость пропорциональна концентрации аниона, а мы сейчас имеем выражение для этой концентрации. Это уравнение можно упростить, поскольку концентрация воды является постоянной.

$$\text{скорость} = k \frac{K}{[\text{H}_2\text{O}]} [\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}][\text{HO}^\ominus] = \text{const} [\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}][\text{HO}^\ominus]$$

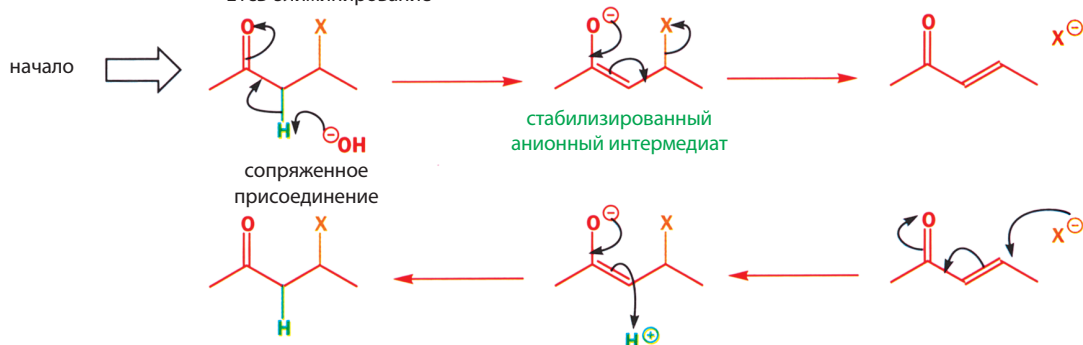
Хотя концентрация основания появляется в уравнении скорости, нельзя сказать, что оно участвует в стадии, определяющей скорость реакции. Увеличение концентрации основания делает реакцию быстрее за счет увеличения количества аниона, способного к элиминированию.

- Для многостадийных реакций, в которых стадия, определяющая скорость, не является первой, концентрации частиц, участвующих в предыдущих стадиях, будут появляться в уравнении скорости, хотя сами эти частицы не принимают участия в стадии, определяющей скорость.

Вы встречали эту идею в гл. 13 (т. 1, с. 448–449).

Реакции E1cB-элиминирования в сравнении с другими реакциями

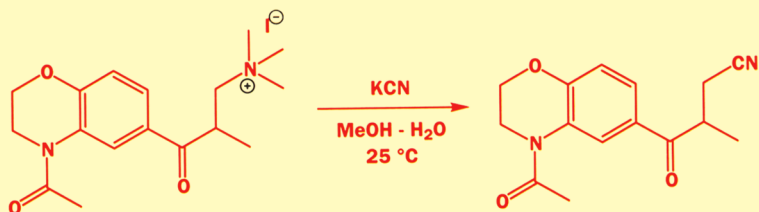
Сравним реакцию E1cB с другими уже знакомыми вам реакциями. Для начала отметим, что этот процесс является обратным по отношению к реакциям E1cB-элиминирование



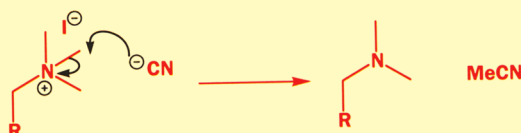
сопряженного присоединения, которые мы изучали в гл. 10. Там сопряженные карбонильные соединения использовались как исходные вещества, а здесь они получаются как продукты. Но обе реакции протекают через промежуточный стабилизированный анион. Реакции E1cB используются как общий метод получения енонов, которые далее применяются как исходные вещества в реакциях сопряженного присоединения.

Кажущееся S_N2 -замещение

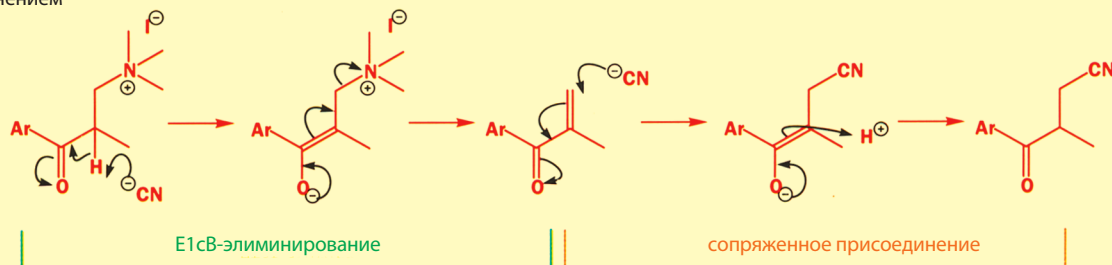
В некоторых редких случаях E1cB-элиминирование и сопряженное присоединение протекают в ходе одной многостадийной реакции. Посмотрите, например, на приведенную реакцию «замещения». Кажется, что в ней группа NR_3 в аммониевой соли просто замещается цианид-ионом, что выглядит как обычная S_N2 -реакция.



Но при более внимательном рассмотрении станет ясно, что это не S_N2 -реакция, так как она должна протекать по-другому:



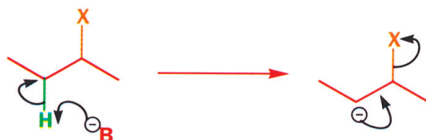
На деле в этом случае сначала происходит E1cB элиминирование с последующим сопряженным присоединением



Можно также сравнить E1cB-реакции с другими реакциями элиминирования, которые нам уже известны. Они отличаются последовательностью удаления протона и отрыва уходящей группы. Реакция E1 находится на одном конце шкалы: сначала отщепляется уходящая группа, а на второй стадии отрывается протон. В реакциях E2 оба процесса происходят одновременно: протон отрывается одновременно с отщеплением уходящей группы. В реакциях E1cB удаление протона происходит до отрыва уходящей группы.

E1cB-элиминирование

первая стадия – депротонирование,
вторая – отщепление уходящей группы



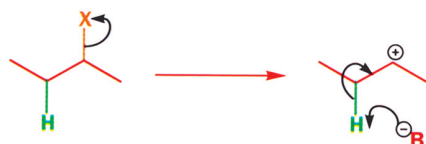
E2-элиминирование

депротонирование и отщепление
уходящей группы протекают одновременно

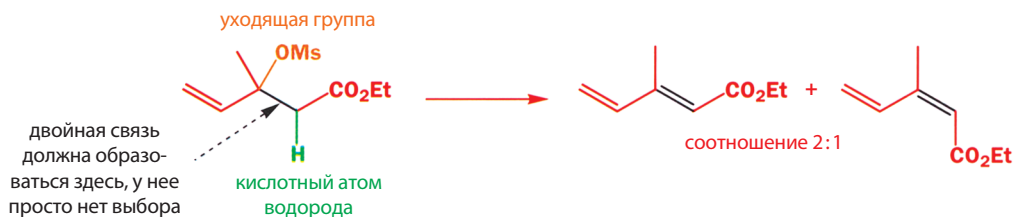


E1-элиминирование

первая стадия – отщепление уходящей группы,
вторая – депротонирование



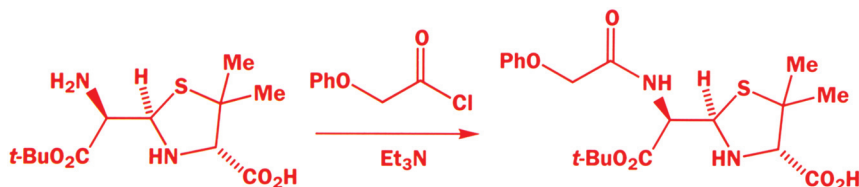
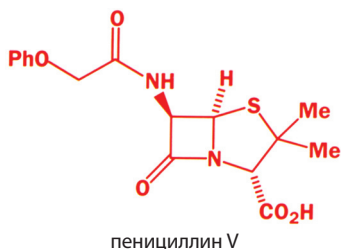
Мы обсуждали регио- и стереоселективность реакций E1 и E2. Для реакций E1cB региоселективность является однозначной: положение двойной связи определяется положением кислотного протона и уходящей группы.



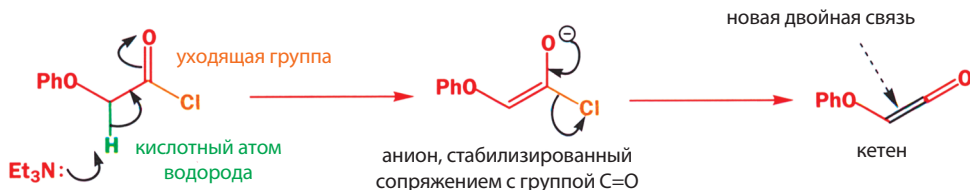
Реакции E1cB могут протекать стереоселективно. Приведенная выше реакция приводит преимущественно к образованию *E*-алкена (соотношение с *Z*-алкеном 2:1). В ней промежуточно образуется плоский анион, поэтому стереохимия исходного субстрата не имеет значения и преимущественно образуется пространственно менее затрудненный (обычно *E*) продукт реакции. А вот приведенное ниже E1cB-элиминирование, например, дает только *E*, *E*-продукт.



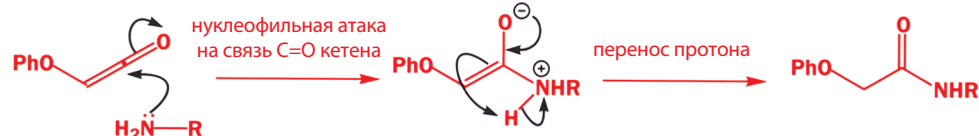
Заканчивая эту главу, расскажем о двух довольно неожиданных реакциях E1cB-элиминирования. Они необычны в том плане, что уходящая группа является одновременно частью стабилизирующей анион группы, поэтому мы специально оставили их напоследок. Во-первых, рассмотрим E1cB-элиминирование, которое было одной из стадий первого полного синтеза пенициллина V, выполненного в 1957 г.



Эта реакция лишь кажется простой. Казалось бы, образование амида в присутствии основания должно протекать по механизму, который мы обсуждали в гл. 12. Но фактически ацилхлорид подвергается здесь реакции E1cB-элиминирования. Именно этот механизм является наиболее вероятным, когда ацилхлориды, имеющие кислотный протон по соседству с карбонильной группой, используются в присутствии основания, например триэтиламина.

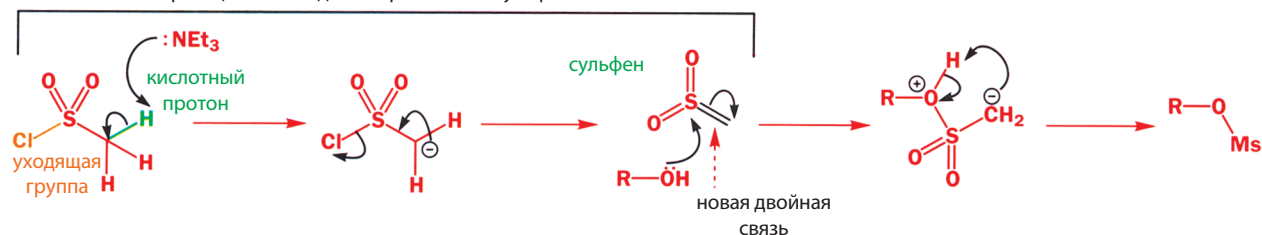


Продуктом элиминирования является замещенный кетен – высокореакционноспособная частица. Простейший кетен ($\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$) уже обсуждался в гл. 15 (т. 1). Именно кетен реагирует далее с амином, образуя амид.



Второе «замаскированное» E1cB-элиминирование – это элиминирование HCl из MsCl, о котором мы рассказывали на с. 55 данной главы. Вы сразу увидите сходство механизмов этой реакции и только что обсуждавшегося выше элиминирования из ацилхлорида.

реакция E1cB ведет к образованию сульфена



Выводы

В таблице 19.1 представлены в обобщенном виде основные направления реакций алкилгалогенидов (или тозилатов, мезилатов) различных структурных классов с большим набором нуклеофилов, которые также могут вести себя как основания.

Таблица 19.1

	Плохие нуклеофилы (например, H ₂ O, ROH) ^a	Слабоосновные нуклео- филы (например, I ⁻ , RS ⁻)	Сильноосновные нуклеофилы	
			незатрудненные (например, RO ⁻)	затрудненные (напри- мер, DBN, DBU, <i>t</i> -BuO ⁻)
Метил 	Нет реакции	S _N 2	S _N 2	S _N 2
Первичные (незатрудненные) 	«»	S _N 2	S _N 2	E2
Первичные (затрудненные) 	«»	S _N 2	E2	E2
Вторичные 	S _N 1, E1 (медленно)	S _N 2	E2	E2
Третичные 	E1 или S _N 1	S _N 1, E1	E2	E2
В β-положении относительно стабилизирующей анион группы 	E1cB	E1cB	E1cB	E1cB

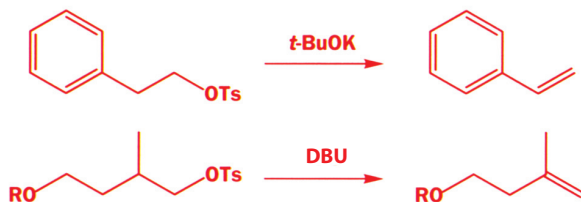
^a Кислотные условия.

Несколько замечаний к табл. 19.1.

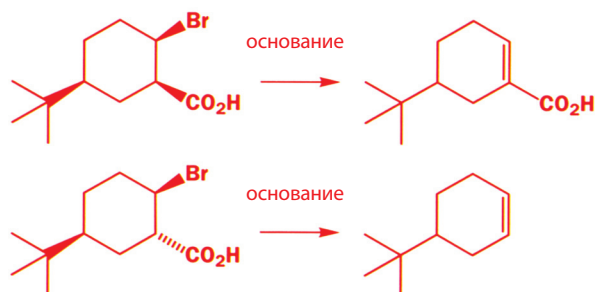
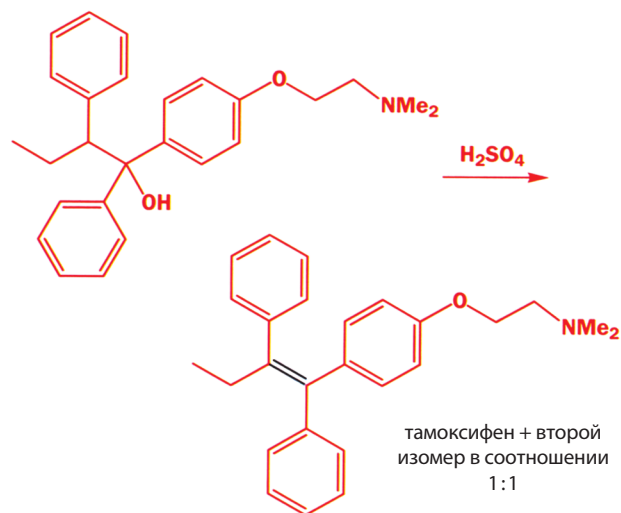
- Метилгалогениды не могут вступать в реакции элиминирования, так как они не имеют способных к отщеплению протонов.
- Увеличение разветвления приводит к росту доли процесса элиминирования по отношению к замещению. Сильноосновные затрудненные нуклеофилы всегда вступают в реакцию элиминирования. В реакцию замещения они вступают только в том случае, когда другие возможности отсутствуют.
- Хорошие нуклеофилы вступают в реакции S_N2 -замещения, если субстрат не является третичным. В этом случае реакция протекает через промежуточный карбокатион, который либо элиминирует протон (реакция E1), либо реагирует с нуклеофилом (S_N1).
- Высокие температуры увеличивают долю реакции элиминирования благодаря энтропийному вкладу в свободную энергию реакции ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$). Повышение температуры способствует преимущественному протеканию реакции E1 в тех случаях, когда возможны оба процесса.

Задачи

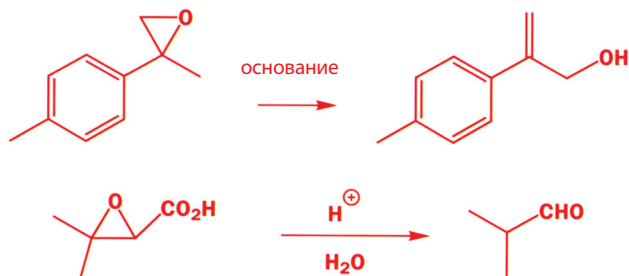
1. Напишите механизмы для этих реакций, которые уже встречались в данной главе.
3. Объясните, почему результаты этих двух реакций столь различны.



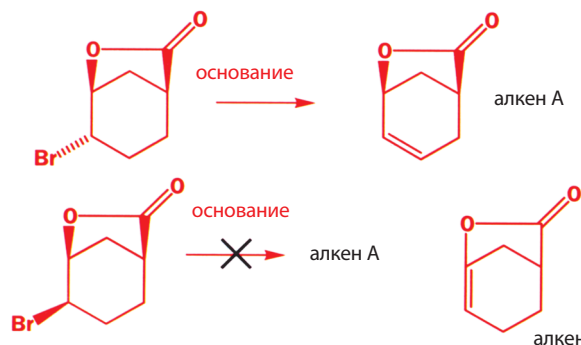
2. Напишите механизм реакции элиминирования, приводящей к тамоксифену (с. 59), и объясните, почему образуется смесь *цис*- и *транс*-алкенов.



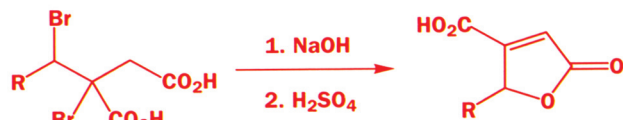
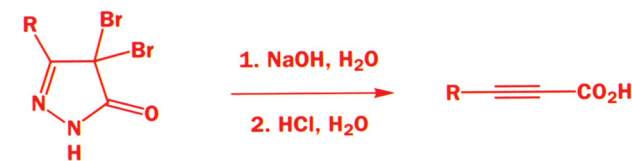
4. Напишите механизмы реакций элиминирования для следующих двух эпоксидов:



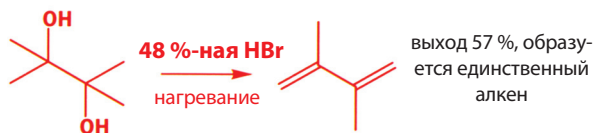
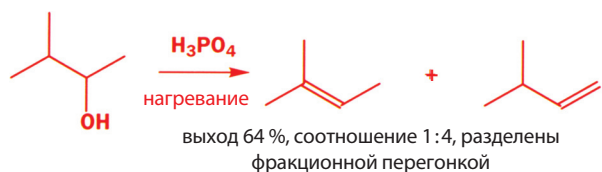
5. Только один из показанных диастереомерных бромидов вступает в реакцию элиминирования, образуя алкен А. Почему? Ни один из бромидов не может образовать алкен Б. Почему?



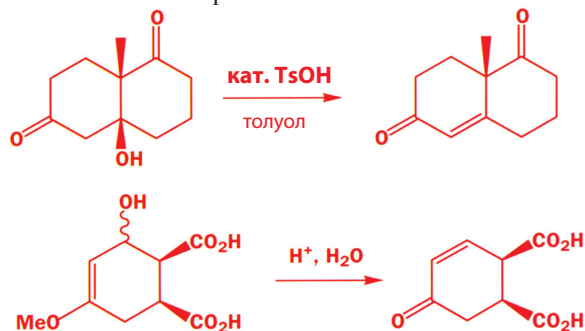
6. Предложите механизмы для следующих реакций, уделяя особое внимание стадиям элиминирования:



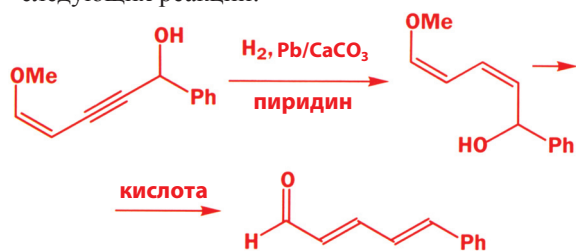
7. Предложите механизмы для двух приведенных ниже реакций элиминирования. Почему первая реакция приводит к смеси алкенов, а во второй образуется единственный продукт?



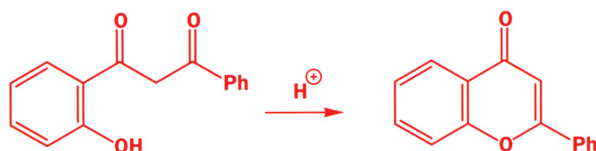
8. Объясните расположение двойных связей в продуктах приведенных ниже реакций. Исходные субстраты являются энантимерно чистыми. Будут ли продукты также энантимерно чистыми?



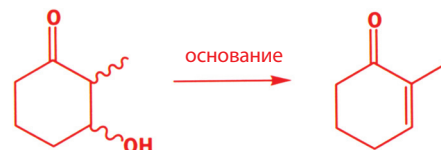
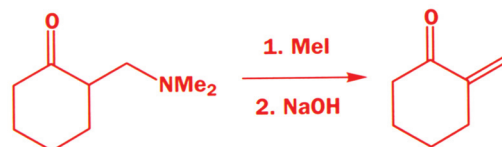
9. Объясните стереохимию двойных связей в продуктах следующих реакций:



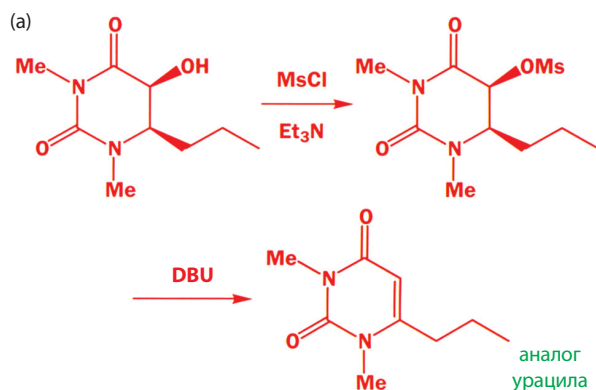
10. Почему реакция элиминирования более предпочтительна, чем образование полуацетала, при катализируемой кислотой циклизации данного кетона?



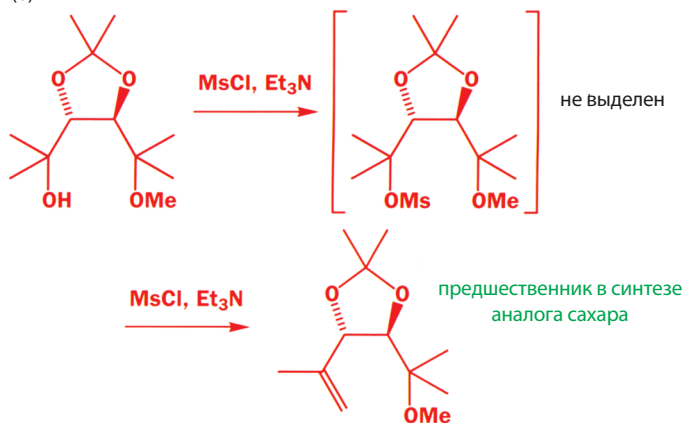
11. Объясните положение двойных связей в алкенах, образующихся в следующих реакциях элиминирования:



12. Напишите механизмы для следующих реакций на основе сведений, приведенных в гл. 19, и прокомментируйте стереохимию продуктов:



(б)



Возвращаясь к прочитанному

- Реакции элиминирования с образованием алкенов (гл. 19)
- Устойчивость карбокатионов и их реакции S_N1 -типа (гл. 17)
- Реакции нуклеофильного присоединения к сопряженным алкенам (гл. 10)

Обсуждаемые проблемы

- Реакции простых несопряженных алкенов с электрофилами
- Превращение двойной связи $C=C$ в другие функциональные группы в реакциях электрофильного присоединения
- Региоселективность реакций несимметричных алкенов с электрофилами
- Стереоселективные и стереоспецифичные реакции алкенов
- Получение алкилгалогенидов, эпоксидов, спиртов и простых эфиров в реакциях электрофильного присоединения

Заглядывая в перед

- Реакции электрофильного присоединения к алкенам с кислородсодержащими заместителями (енолам и енолятам) (гл. 21)
- Реакции электрофильного замещения в ароматических системах (гл. 22)
- Перициклические реакции с участием алкенов (гл. 35)
- Реакции алкенов с боранами (гл. 47)

Реакции алкенов с бромом

Одним из классических тестов на алкены является реакция с бромом (Br_2), при которой коричневый водный раствор брома обесцвечивается. Алкены обесцвечивают бромную воду, поскольку реагируют с ней. Продуктом реакции является дибромалкан; ниже приведена реакция бромирования простейшего алкена – этилена (этена)

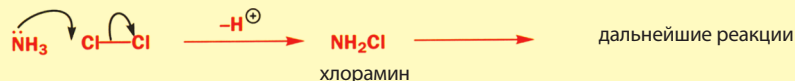


Для понимания этой и других подобных реакций, которые встретятся в данной главе, необходимо вернуться к рассмотрению нуклеофильной и электрофильной реакционной способности (гл. 5). Рассматривая любую новую реакцию, необходимо прежде всего задать себе вопрос: какой реагент является электрофилом, а какой – нуклеофилом? Очевидно, что ни алкен, ни молекула брома не являются заряженными частицами, но Br_2 имеет низколежащую свободную орбиталь ($\sigma^*-Br-Br$) и поэтому является электрофилом. Связь $Br-Br$ исключительно слабая, и бром реагирует с нуклеофилами согласно приведенной ниже схеме:



Хлорамины

Не интересовало ли вас иногда, почему обычный здравый смысл (и этикетки производителей) советуют не смешивать различные виды чистящих средств? Опасность представляет возможная нуклеофильная атака другого галогена, хлора. Дело в том, что одни чистящие растворы содержат в своем составе хлор (например, хлорная известь, уничтожающая плесневые грибки и бактерии и обычно используемая для чистки ванн), тогда как другие содержат аммиак (для растворения жировых загрязнений, обычно используются на кухне). Аммиак является нуклеофилом, а хлор – электрофилом; продуктами их реакции оказываются высокотоксичные взрывчатые хлорамины NH_2Cl , NHCl_2 и NCl_3 .



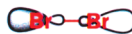
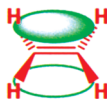
Алкен в реакциях в бромом должен выступать в качестве нуклеофила, а его ВЗМО – это связывающая π -МО $\text{C}=\text{C}$. Важно отметить, что в ранее рассмотренных реакциях алкенов (гл. 10) они выступали в качестве электрофилов. В гл. 10 были описаны реакции сопряженных алкенов, поскольку их химия очень сходна с химией карбонильной группы $\text{C}=\text{O}$. Но простые несопряженные алкены, не имеющие расположенной рядом электроноакцепторной карбонильной группы, обычно вступают в реакции как *нуклеофилы* и атакуют молекулы *электрофилов*.

- Простые несопряженные алкены являются нуклеофилами и реагируют с электрофилами.

В реакциях с Br_2 занятая π -орбиталь алкена взаимодействует со свободной σ^* -орбиталью молекулы брома. Но чем является продукт такой реакции? Для ответа на этот вопрос рассмотрим участвующие в реакции орбитали.

алкен – нуклеофил

Br_2 – электрофил



ВЗМО = занятая π -орбиталь

НСМО = свободная σ^* -орбиталь

Наибольшая электронная плотность π -орбитали сосредоточена посередине между двумя атомами углерода, и именно по этому положению следует ожидать атаки брома. π -ВЗМО алкена может взаимодействовать связывающим образом с σ^* -НСМО Br_2 лишь одним способом – если Br_2 приближается к двойной связи только одним из своих атомов. Именно так и происходит образование продукта реакции. Получающийся симметричный трехчленный цикл называется бромониевым ионом.

Электрофильная атака Br_2 на этилен

связывающее взаимодействие

ВЗМО = заполненная π -орбиталь

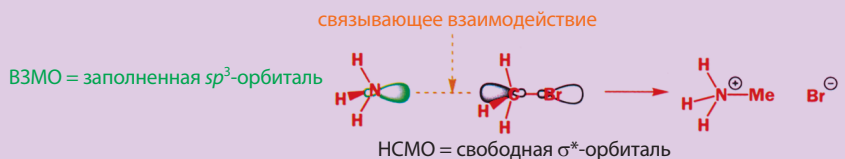


НСМО = свободная σ^* -орбиталь



В гл. 17 (т. 1) были приведены многочисленные примеры реакций $\text{S}_{\text{N}}2$ -замещения у атома углерода, а также у атомов Si, P и S. Рассматриваемая реакция также является реакцией нуклеофильного

замещения (с «точки зрения» брома) при атоме Br. Замените алкен на другой нуклеофил, а Br–Br на Me–Br, и вы увидите хорошо знакомый тип реакции.



Как изобразить образование бромониевого иона с помощью изогнутых стрелок? Для этого существует несколько способов. Простейший состоит в изображении атаки π -связи на молекулу Br–Br, что будет отражать факт взаимодействия орбиталей.



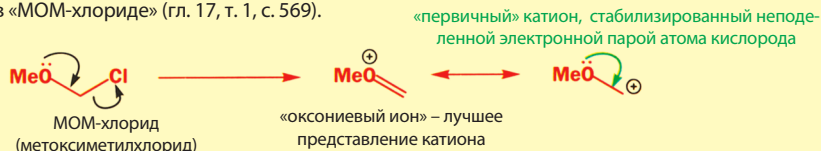
Но проблема состоит в том, что при таком изображении перемещается только одна пара электронов, мы не можем изобразить образование сразу двух новых связей C–Br. В таком случае можно изобразить связи C–Br как частичные. Известно, что бромониевый ион с двумя одинаковыми связями C–Br действительно является интермедиатом в данной реакции (доказательство его существования см. ниже). Следовательно, альтернативным путем изображения смещения электронов является включение в схему перемещения неподеленной электронной пары атома брома.



Первый способ изображения более точно отражает взаимодействие орбиталей, и мы будем в основном пользоваться им, но второй способ также приемлем.

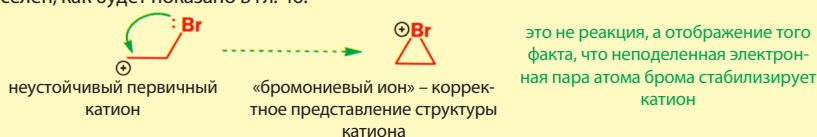
Иной способ рассмотрения бромониевого иона

Можно рассматривать бромониевый ион как карбокатион, стабилизированный взаимодействием с соседним атомом брома. Мы наблюдали нечто подобное для атома кислорода при образовании «оксониевого иона» в качестве интермедиата, например в реакциях S_N1 -замещения в «МОМ-хлориде» (гл. 17, т. 1, с. 569).



Атом брома более удален от карбокатионного центра, но, поскольку бром расположен ниже в периодической таблице, он имеет более диффузную, чем кислород, неподеленную электронную пару и может поэтому обладать сходным стабилизирующим эффектом несмотря на угловое напряжение в трехчленном цикле.

Стабилизация катиона атомами брома и кислорода не являются эквивалентными: катион и бромониевый ион – разные молекулы различной формы, тогда как два представления оксониевого иона одинаковы. Подобная стабилизация соседнего карбокатионного центра гетероатомом, имеющим как минимум одну неподеленную электронную пару, с образованием трехчленного циклического интермедиата не ограничивается бромом или другими галогенами, но является также важным аспектом в химии соединений, содержащих кислород, серу и селен, как будет показано в гл. 46.



Сравните вторую стадию реакции электрофильного присоединения с нуклеофильной атакой эпексидов (гл. 17, т. 1, с. 591).

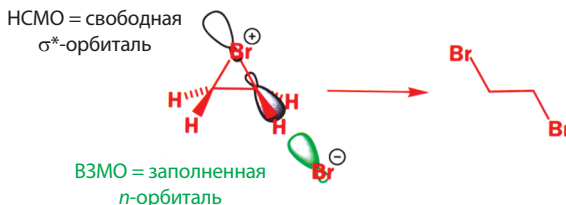
Естественно, *конечный* продукт реакции не является бромониевым ионом. Вторая стадия процесса протекает следующим образом: бромониевый ион как электрофил реагирует с бромид-ионом, образовавшимся из молекулярного брома на первой стадии присоединения. Ниже показана полная схема этой реакции, называемой реакцией **электрофильного присоединения** к двойной связи, поскольку бром является электрофилом. Суммарный результат процесса – *присоединение* молекулы брома к двойной связи алкена.

Электрофильное присоединение брома к этилену



Атака Br^- на бромониевый ион представляет собой обычное $\text{S}_{\text{N}}2$ -замещение, включающее орбитальное взаимодействие ВЗМО бромид-аниона и σ^* -орбитали одной из двух связей углерод – бром в напряженном трехчленном цикле. Как и в обычных $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакциях, нуклеофил взаимодействует с σ^* -орбиталью со стороны, противоположной уходящей группе, в результате чего происходит инверсия конфигурации при атакуемом углеродном атоме. Стереохимический результат служит важным доказательством механизма реакции.

Орбитали, участвующие в процессе раскрытия бромониевого иона



Почему же бромид-анион не атакует положительно заряженный атом брома, что вновь привело бы к образованию молекулы брома? В действительности такая реакция происходит, и первая стадия процесса является обратимой.

Как доказать существование бромониевого иона?

Сильно затрудненные пространственно алкены образуют бромониевые ионы, устойчивые к нуклеофильной атаке. В случае очень больших пространственных затруднений бромид-анион не может приблизиться к бромониевому иону, и последний оказывается достаточно устойчив, чтобы его можно было

охарактеризовать методом рентгеноструктурного анализа. В других случаях зафиксировать образование бромониевого интермедиата в реакции бромирования пропена методом ЯМР позволяет использование суперкислых сред (см. гл. 17).

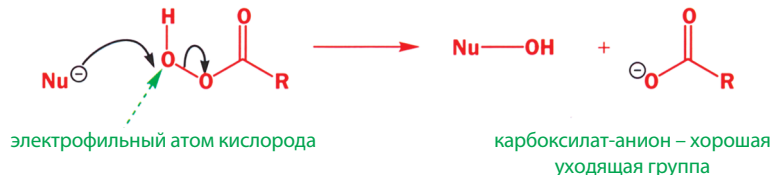


Окисление алкенов с образованием эпексидов

Электрофильное присоединение брома к алкенам – это реакция окисления. Исходный алкен находится на уровне окисления спирта, тогда как продукт содержит два углеродных атома на уровне окисления спирта – этот факт подтверждают реакции элиминирования дибромидов, приводящие к алкинам

(обсуждались в гл. 19, с. 65). Существует другой тип окислителей, содержащих электрофильный атом кислорода, которые реагируют с нуклеофильными алкенами с образованием эпоксидов (оксиранов). Можно рассматривать эпоксиды как кислородные аналоги бромониевых ионов, но в отличие от бромониевых ионов они устойчивы.

Простейший эпоксид, этиленоксид (или сам оксиран), получают в промышленности прямым окислением этилена кислородом при высокой температуре в присутствии серебряного катализатора. Такие условия непригодны для лабораторного использования, где наиболее часто в качестве эпоксилирующего агента используют пероксикарбоновые кислоты¹⁾. **Пероксикислоты** (или **перкислоты**) имеют дополнительный атом кислорода между карбонильной группой и кислотным атомом водорода и представляют собой моноэфиры пероксида водорода (H_2O_2). Пероксикислоты обладают значительно меньшей кислотностью по сравнению с карбоновыми кислотами, поскольку их сопряженные основания слабо стабилизированы делокализацией с участием карбонильной группы. Но атом кислорода пероксикислот электрофил, поскольку в такой реакции происходит нуклеофильное замещение карбоксилат-аниона – хорошей уходящей группы. НСМО пероксикарбоновой кислоты представляет собой σ^* -орбиталь слабой связи O–O.

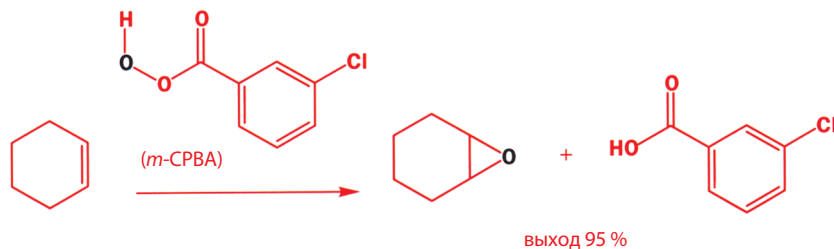


Получение пероксикислот

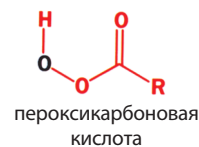
Пероксикислоты получают из ангидридов соответствующих карбоновых кислот и концентрированного пероксида водорода. Обычно чем сильнее карбоновая кислота, образующая ангидрид, тем более сильный окислитель образуется (так как в этом случае карбоксилат-анион является лучшей уходящей группой): один из наиболее сильных окислителей среди пероксикислот – перокситрифторуксусная (надтрифторуксусная) кислота. Пероксид водорода в очень высоких концентрациях (> 80 %) способен взрываться и неудобен в транспортировке.



Наиболее широко используемая пероксикислота – это *m*-CPBA (*m*-хлорпероксибензойная кислота, *m*-хлорнадбензойная кислота). Она представляет собой устойчивое и безопасное в употреблении кристаллическое вещество. В реакции с циклогексеном она образует эпоксид с выходом 95 %.



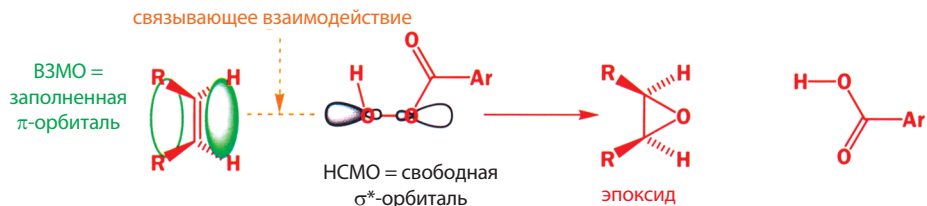
Вы уже встречались с образованием эпоксидов в реакциях внутримолекулярного замещения, но окисление алкенов – намного более важный метод их получения. Альтернативное название эпоксидов (оксираны) следует из систематической номенклатуры циклов: «окс» обозначает атом O, «ир» – трехчленный цикл и «ан» обозначает то, что цикл является полностью насыщенным. Вы можете встретиться также с оксетанами (вспомните оксафосфетаны в реакции Виттига, гл. 14, т. 1, с. 487), а также с диоксоланами (часто использующееся название пятичленных циклических ацеталей), хотя ТГФ никогда не называют оксоланом.



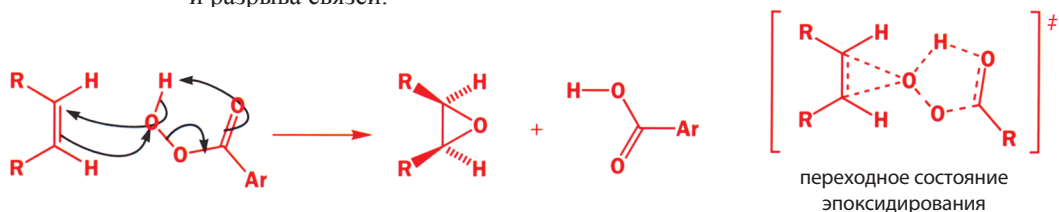
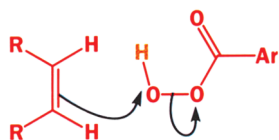
¹⁾ Их называют также надкислотами. – Прим. перев.

Как и следовало ожидать, пероксикислота атакует π -орбиталь алкена. Прежде всего рассмотрим взаимодействие орбиталей.

Электрофильная атака пероксикислоты на алкен

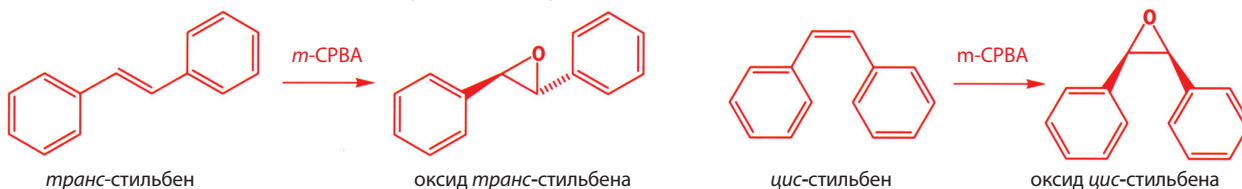


Теперь изобразим механизм реакции с использованием изогнутых стрелок. Суть механизма состоит в электрофильной атаке слабой поляризованной связи $\text{O}-\text{O}$ на π -орбиталь алкена, наиболее простое изображение которой приведено на полях. Но в реальной реакции протон (показанный коричневым цветом на этой схеме) перемещается от атома кислорода эпоксида к карбоновой кислоте, образуемой в качестве побочного продукта. Все эти процессы можно изобразить в одну стадию, если правильно расставить стрелки на схеме реакции. Начнем с нуклеофильной π -связи: перенос электронов к атому кислорода, разрыв связи $\text{O}-\text{O}$ и образование новой связи $\text{C}=\text{O}$. Используем электроны бывшей $\text{C}=\text{O}$ группы для связи с протоном, а электроны бывшей связи $\text{O}-\text{H}$ для образования второй связи $\text{C}-\text{O}$ эпоксида. Не следует бояться большого числа стрелок на схеме, поскольку каждая из них вполне логична, если рассматривать общую схему механизма. Изображенное ниже переходное состояние данной реакции наиболее ясно показывает процессы образования и разрыва связей.



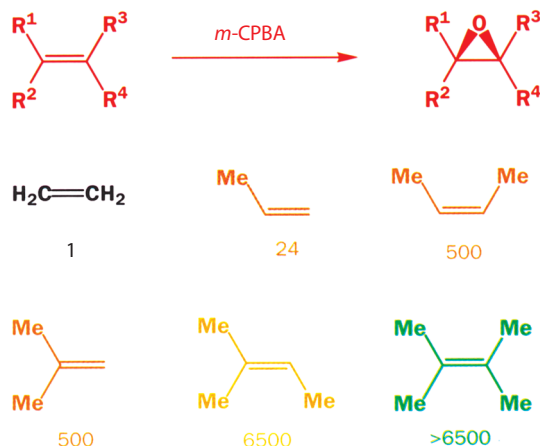
Стереоспецифичность эпоксицирования

Так как обе новые связи $\text{C}-\text{O}$ образуются с одной стороны π -связи алкена, геометрия алкена определяет геометрию эпоксида. Таким образом, реакция эпоксицирования является стереоспецифичной. Ниже приведены два примера, демонстрирующие этот факт: *транс*-алкен образует *транс*-эпоксид, а *цис*-алкен – *цис*-эпоксид.



Более замещенные алкены эпоксицируются быстрее

Пероксикислоты образуют эпоксиды при окислении алкенов с различными заместителями при двойной связи (за исключением сопряженных алкенов с электроноакцепторными группами, для окисления которых требуются реагенты иного типа, см. гл. 23), но приведенные данные показывают, что скорость реакции изменяется в зависимости от числа заместителей при двойной связи.

Относительные скорости реакций алкенов с *m*-хлорпероксибензойной кислотой (*m*-CPBA)

Более замещенные двойные связи не только более стабильны (см. гл. 19), но и более нуклеофильны. В гл. 17 было показано, что алкильные группы являются электронодонорными, поскольку они стабилизируют карбокатионы. Такой электронодонорный эффект повышает энергию ВЗМО двойной связи и делает ее более нуклеофильной. Это можно объяснить следующим образом: каждая связь С–С или С–Н, которая может предоставить свою σ -связь для взаимодействия с π -орбиталью алкена, будет немного увеличивать энергию ВЗМО алкена, как показано на приведенной энергетической диаграмме (рис. 20.1). Более замещенные алкены имеют более высокую энергию ВЗМО.

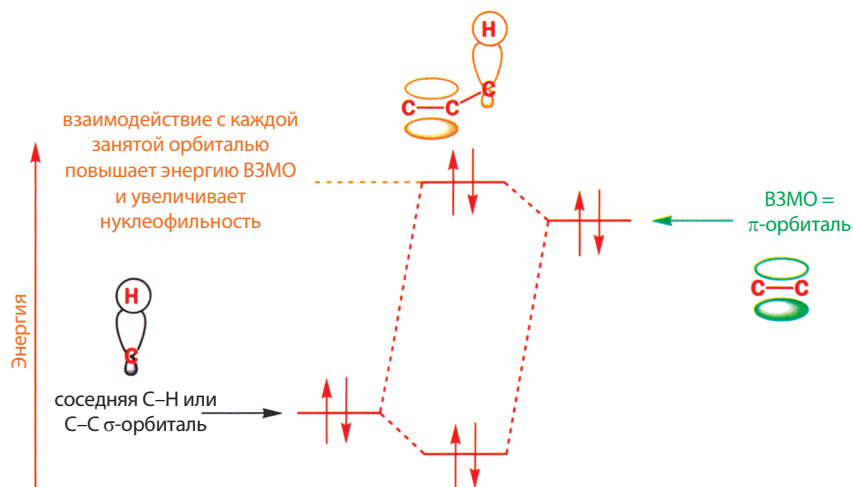


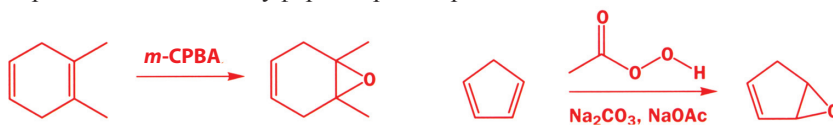
Рис. 2.1. Диаграмма уровней энергии для замещенных алкенов.

Различие в реакционной способности алкенов с различными заместителями может быть использовано для получения оксида только одного, более реакционноспособного алкена из двух возможных, если использовать ограниченное количество окислителя. В первом приведенном далее примере тетразамещенный алкен реагирует предпочтительнее, чем *цис*-дизамещенный. Даже если в молекуле имеются две одинаково замещенные двойные связи, то эпоксидирование одной из них уменьшает нуклеофильность второй (атом кислорода является акцептором электронной плотности, и диены в целом более нуклеофильны, чем алкены; см. ниже). Моноэпоксид цикlopentadiена, часто используемый в качестве

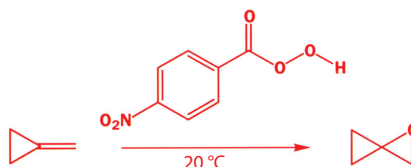
Отметим, что процессы эпексидирования под действием пероксикислот часто проводят в присутствии смеси карбоната и ацетата натрия. Буферная смесь добавляется для того, чтобы реакционная смесь не становилась слишком кислой, – вспомните, что побочным продуктом реакции эпексидирования является карбоновая кислота. Некоторые эпексиды неустойчивы в кислых средах.

Спиросоединения имеют в своем составе два цикла, содержащие один общий атом. Сравните с **конденсированными циклами** (имеющими два общих соседних атома) и с **мостиковыми циклами** (имеющими два общих атома, не являющихся соседними).

интермедиата в различных процессах, может быть получен прямым эпексидированием диена в буферном растворе.

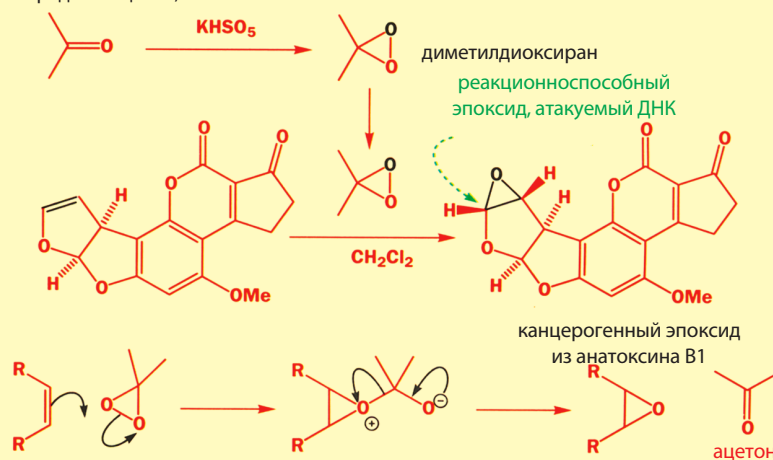


Хотя *n*-нитропероксибензойная кислота опасна вследствие ее способности взрываться, она достаточно реакционноспособна для образования показанных здесь высоконапряженных *спироэпексидов* (оксаспиропентанов), которые изучались в реакциях с нуклеофилами.

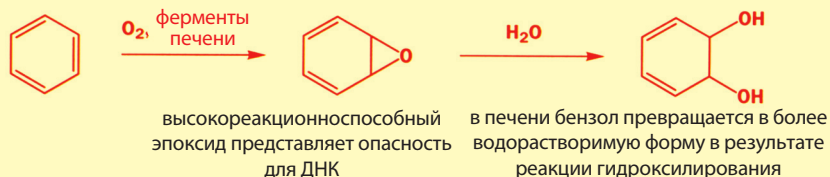


Диметилдиоксиран и канцерогенные эпексиды

Некоторые грибы, в частности плесень *Aspergillus sp.* (которая образуется на сыром зерне), вырабатывают группу наиболее канцерогенных из известных человеку веществ – афлатоксины. Один из этих токсинов (представляющий собой природное соединение) превращается в организме человека в эпексид, показанный ниже. Американские химики пытались синтезировать этот эпексид для исследования его реакций с ДНК, надеясь выяснить, каким образом он вызывает рак. Эпексид оказался слишком реакционноспособным, чтобы можно было использовать для его получения пероксикислоты (из-за кислотности побочного продукта), и поэтому в синтезе был использован сравнительно новый реагент, названный диметилдиоксираном. Диметилдиоксиран получают окислением ацетона действием KHSO_5 , но из-за высокой реакционной способности он может храниться в растворе ограниченное время. После передачи одного атома кислорода на стадии окисления в качестве второго продукта реакции образуется только безвредный ацетон, как показано ниже:



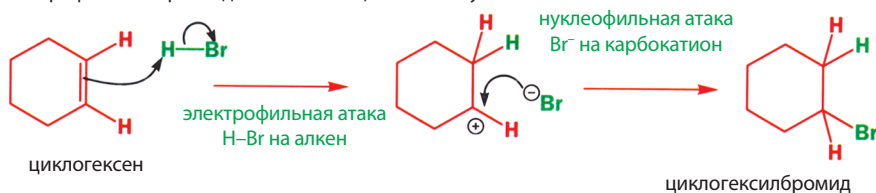
Многие ферменты печени окисляют чужеродные для организма нерастворимые в воде вещества в более полярные и растворимые путем введения в их состав гидроксильных групп. К сожалению, в качестве интермедиатов в процессе окисления возникают высокореакционноспособные эпексиды, представляющие опасность для ДНК. Именно поэтому бензол и другие ароматические углеводороды обладают канцерогенным действием. Заметим, что бензол крайне трудно эпексидировать химическими (но не биологическими) методами.



Региоселективное электрофильное присоединение к несимметричным алкенам

В реакциях эпексидирования и при электрофильном присоединении брома к обоим атомам углерода двойной связи алкена присоединяются атомы одного и того же типа (Br или O). Но в случае присоединения других электрофилов, например H–Br, возникает вопрос: к какому из атомов углерода присоединится атом H, а к какому атом Br? Можно предсказать и объяснить результат реакций несимметричных алкенов с HBr, однако мы сначала рассмотрим его реакцию с симметричным алкеном – циклогексеном. Вот что происходит в данном процессе. Когда H–Br вступает в реакцию в качестве электрофила, он атакуется алкеном по атому H, теряя Br[–]. В отличие от атома брома атом водорода не способен образовать трехчленный циклический катион, поскольку он не имеет необходимой для этого неподеленной пары электронов. Поэтому электрофильное присоединение протона к алкену приводит к продукту, который лучше всего представить как карбокатион. Этот катион быстро реагирует с только что образовавшимся бромид-ионом. В целом к алкену присоединяется H–Br. Это обычный путь получения простых алкилбромидов.

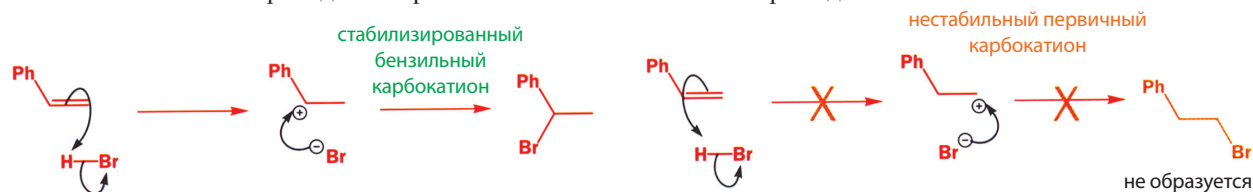
Электрофильное присоединение HBr к циклогексену



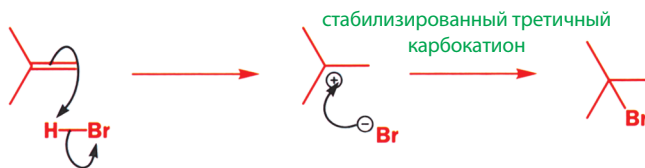
Ниже приведены еще два примера синтеза алкилбромидов, но теперь необходимо обсудить вопрос о том, какой атом углерода связи C=C атакуется протоном, поскольку оба исходных алкена несимметричны (имеют разные заместители на концах двойной связи). Прежде всего приведем результаты реакций.



В каждом случае атом брома присоединяется к наиболее замещенному атому углерода, и этот результат объясняется механизмом реакции. При протонировании стирола действием HBr возможно образование двух продуктов, но вы можете сразу определить, какой из них предпочтителен, даже не зная результата реакции. Протонирование по одному атому приводит к стабильному бензильному катиону тогда как протонирование по другому должно давать нестабильный первичный катион и поэтому не происходит. Образование бензильного катиона приводит к образованию бензильного алкилбромида.



Аналогичный результат получается и в случае изобутена: более стабильный третичный катион приводит к продукту реакции, а альтернативный первичный катион не образуется.



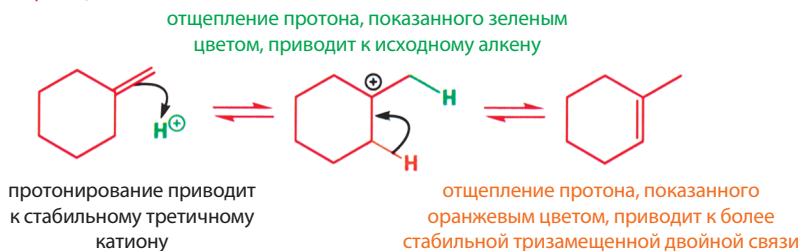
Правило Марковникова

Традиционное мнемоническое правило Марковникова для электрофильного присоединения H–X к алкенам может быть сформулировано следующим образом: «Водород присоединяется к тому из атомов углерода двойной связи, который в исходном алкене имеет большее число атомов водорода». Нет необходимости учить это правило наизусть, хотя на него иногда ссылаются. Как и для всех правил, важнее понимать причину, по которой оно справедливо. Например, вы можете предсказать продукт реакции, приведенной ниже. Правило Марковникова не позволяет этого сделать.



Протонирование алкенов всегда приводит к карбокатионам. Карбокатионы могут либо реагировать с нуклеофилами, как вы только что видели, либо просто терять протон с образованием исходного алкена. Протонирование всегда обратимо, но не обязательно происходит потеря того же самого протона, который присоединялся к алкenu, поскольку при потере другого протона может получаться более стабильный алкен. Это означает, что кислоты могут катализировать процессы изомеризации алкенов – взаимные переходы как между *Z* и *E*-изомерами, так и между региоизомерами.

Изомеризация алкена в кислоте

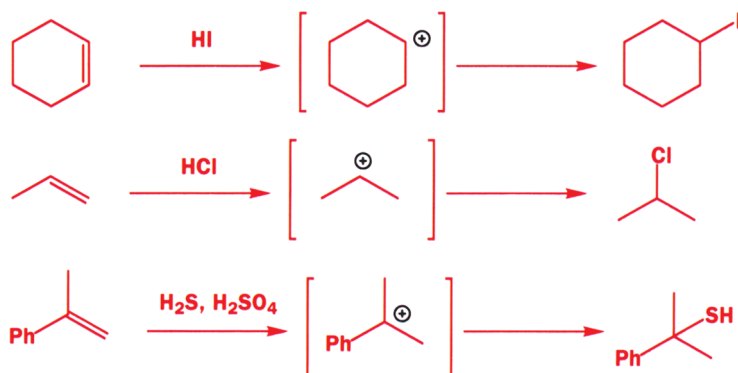


Реакции E1 и изомеризация

Изомеризация алкенов в кислотах, вероятно, является одной из причин, по которой реакции E1-элиминирования в кислотах обычно приводят к *E*-алкенам. В гл. 19 объяснялось, почему кинетически контролируемые реакции приводят к *E*-алкенам: взаимопревращения *Z*- и *E*-алкенов в условиях реакции приводят к преобладанию продукта термодинамического контроля реакции.

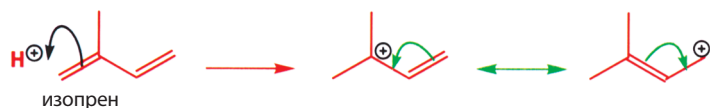


Другие нуклеофилы также могут реагировать с катионом: например, алкены при обработке HCl образуют алкилхлориды, при обработке HI – алкилиодиды, а при обработке H₂S – тиолы.

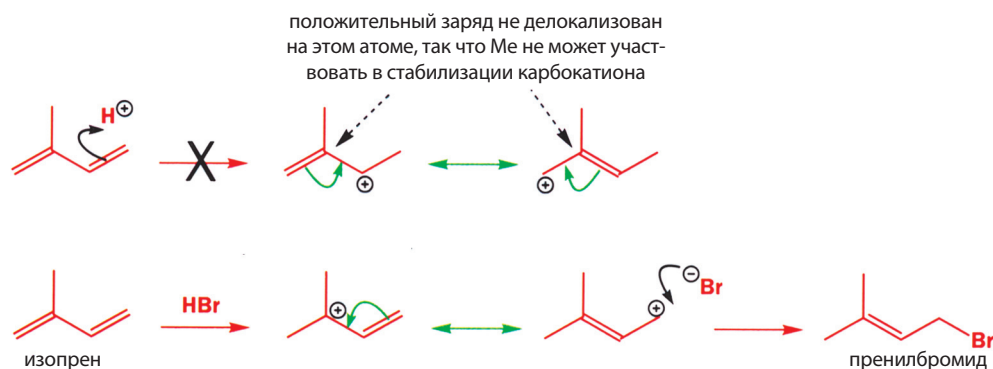


Электрофильное присоединение к диенам

Ранее в данной главе мы рассматривали эпексидирование диенов с образованием моноэпексидов, причем в реакцию вступала только одна из двойных связей. Это общее наблюдение: диены более нуклеофильны, чем изолированные алкены. Такой факт легко объяснить, рассмотрев относительные энергии ВЗМО алкена и диена (обсуждение приведено в гл. 7, т. 1, с. 236). Диены, следовательно, более склонны к протонированию кислотами с образованием катионов. Вот что происходит при обработке 2-метилбута-1,3-диена (изопрена) кислотой. Протонирование приводит к стабильному делокализованному аллильному катиону.



Почему протонируется именно эта двойная связь, а не другая? Катион, который получается при протонировании другой двойной связи, также является аллильным, но метильная группа не участвует в его дополнительной стабилизации, поскольку положительный заряд в этом случае не делокализован на атоме углерода, при котором она находится.

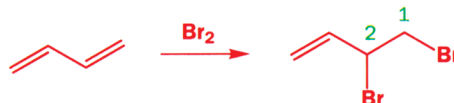


Если в реакции используется HBr, то далее следует нуклеофильная атака Br^- на карбокатион. Карбокатион атакуется по наименее пространственно затрудненному атому углерода, образуя в качестве основного продукта пренилбромид. Большое число реакций этого типа было описано в гл. 17 – это вторая стадия реакций $\text{S}_{\text{N}}1$ -замещения в аллильных соединениях.

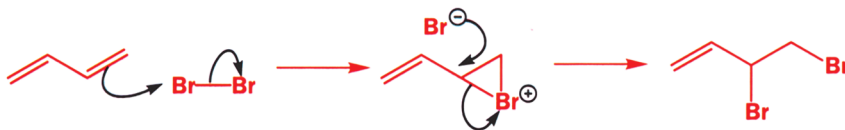
В результате атомы H и Br присоединяются к концам диеновой системы. Аналогичный результат наблюдается при бромировании диенов бромом.



Небольшое изменение условий реакции приводит к изменению ее результата. Если проводить реакцию при низких температурах, то бром присоединяется к одной из двойных связей диена, образуя 1,2-дибромид.



Это соединение является кинетическим продуктом реакции бромирования. 1,4-Дибромид образуется только при проведении реакции при нагревании и является термодинамическим продуктом. Механизм реакции включает электрофильную атаку на диен с образованием бромониевого иона, который раскрывается бромид-ионом с образованием дибромидов. Как было показано выше, бромид-ион атакует наиболее замещенный конец бромониевого иона – в данной реакции мы не можем быть в этом уверены (альтернативное направление атаки приведет к тому же самому продукту), но в следующем разделе вы увидите доказательство того, что это обычное направление реакции несимметричного бромониевого иона.



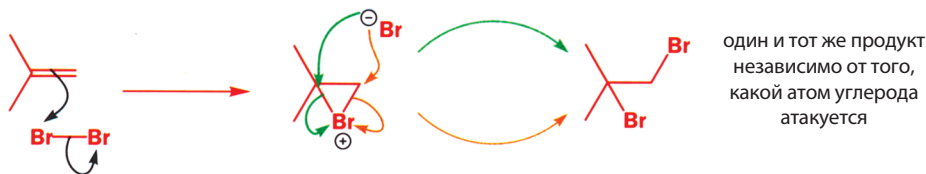
Этот 1,2-дибромид может, кроме того, реагировать далее, вступая в реакцию нуклеофильного замещения. Бромид-анион – сильный нуклеофил и хорошая уходящая группа, и в аллильных системах, подобных этой, может протекать реакция $\text{S}_{\text{N}}1$ -типа, в которой и нуклеофилом, и электрофилом является бром. В качестве интермедиата образуется катион, но это карбокатион, «замаскированный» под бромониевый ион, поскольку неподеленная электронная пара брома помогает стабилизировать положительный заряд. Бромид-ион может атаковать этот интермедиат либо по расположенному слева на схеме атому углерода, приводя к образованию исходного дибромидов, либо по противоположному концу аллильной системы с образованием 1,4-дибромидов. Все стадии процесса при высоких температурах обратимы, так что факт образования 1,4-дибромидов в этих условиях означает его большую устойчивость по сравнению с 1,2-дибромидом. Нетрудно понять, почему это так: 1,4-дибромид имеет более замещенную двойную связь и два больших атома брома наиболее удалены друг от друга.



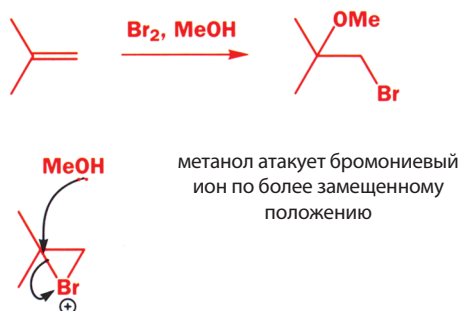
Регioselektivnost' раскрытия несимметричных бромониевых ионов

При обсуждении реакций бромирования мы не учитывали симметрию алкена, так как даже несимметричные алкены образуют один и тот же 1,2-дибромид независимо от того, по какому пути осуществляется атака бромониевого иона.

Бромирование изобутена



Но когда бромирование проводят в нуклеофильном растворителе, например воде или метаноле, молекулы растворителя конкурируют с бромид-ионом в раскрытии бромониевого иона. Как вы знаете, спирты являются более слабыми нуклеофилами, чем бромид-ионы, но поскольку концентрация растворителя высока (вспомните, концентрация воды в воде равна 55 М), первым бромониевый ион чаще всего раскрывает растворитель. Вот что происходит при обработке изобутена бромом в метаноле. Простой эфир образуется при атаке метанола исключительно по *более замещенному* положению бромониевого иона.



Молекула метанола атакует бромониевый ион по наиболее стерически затрудненному положению, поэтому должен существовать какой-то эффект, превышающий стерические затруднения. Можно предположить, что бромониевый ион раскрывается в процессе S_N2 -типа. Рассмотрим внимательно такую возможность. Мы имеем третичный углеродный атом, для которого естественно ожидать S_N1 -реакцию с образованием показанного ниже катиона. Но можно также сказать, что катион, подобный этому, может стабилизироваться образованием трехчленного бромониевого иона, и, если это так, мы имеем дело с процессом атаки не на катион, а на бромониевый ион, что приводит нас к тому же выводу, с чего мы начали: S_N2 -механизм!

Два предельных механизма замещения в бромониевом ионе



Ответ на загадку таков: реакции замещения не всегда протекают по чистому S_N1 - или чистому S_N2 -механизму; иногда механизм является промежуточным. Возможно, уходящая группа начинает отщепляться, создавая частичный положительный заряд на атоме углерода, который перехватывается нуклеофилом. Это хорошо объясняет происходящие явления. Когда бром начинает отщепляться, на атоме углерода возникает частичный положительный заряд. Удаление брома более вероятно от третичного атома углерода, чем от первич-

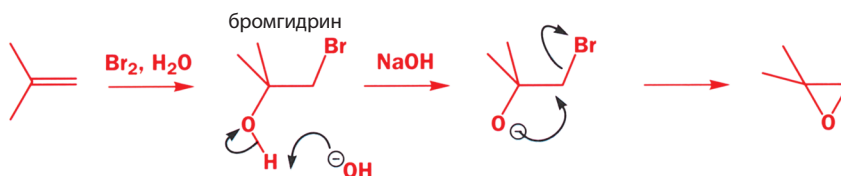


ного, поскольку заместители стабилизируют возникающий положительный заряд. Таким образом, бромониевый ион более точно может быть представлен так, как показано на полях: с одной связью C–Br, более длинной и более поляризованной, чем другая.

Перед нуклеофилом в таком случае встает выбор: атаковать ли более доступное первичное положение бромониевого иона или более заряженное положение с более слабой связью C–Br? Очевидно, что последняя реакция более быстрая. В переходном состоянии имеется относительно большой положительный заряд на атоме углерода, и оно называется **S_N2-подобным переходным состоянием**.



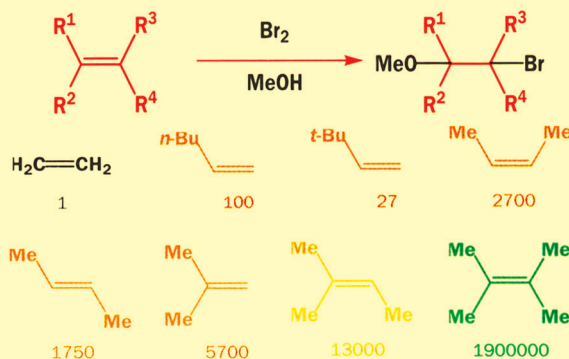
Продукты реакций бромирования в воде называются **бромгидринами**. Если обработать бромгидрины основанием, депротонирующим OH-группу, то последующая быстрая внутримолекулярная S_N2-реакция с отщеплением бромид-иона приводит к образованию эпоксида. Это удобный метод получения эпоксидов, представляющий альтернативу использованию пероксикислот.



Скорости бромирования алкенов

Та же закономерность, что и при эпексидировании пероксикислотами (более замещенные алкены реагируют быстрее), наблюдается в реакциях бромирования. Бромониевый ион представляет собой реакционноспособный интермедиат, поэтому стадией реакции, определяющей скорость бромирования, является первая – стадия присоединения Br⁺. Ниже показано, как изменяется скорость бромирования алкенов в метаноле при увеличении числа алкильных групп при связи C=C от нуля (этилен) до четырех. Каждый дополнительный алкильный заместитель приводит к значительному увеличению скорости. Степень разветвленности в заместителе (Me по сравнению с *n*-Bu и *t*-Bu) оказывает значительно меньший отрицательный эффект (вероятно, по стерическим причинам), как и геометрия двойной связи (*E* по сравнению с *Z*) и характер расположения заместителей (1,1-дизамещенные по сравнению с 1,2-дизамещенными) в исходном алкене.

Относительные скорости реакций алкенов с бромом в метаноле

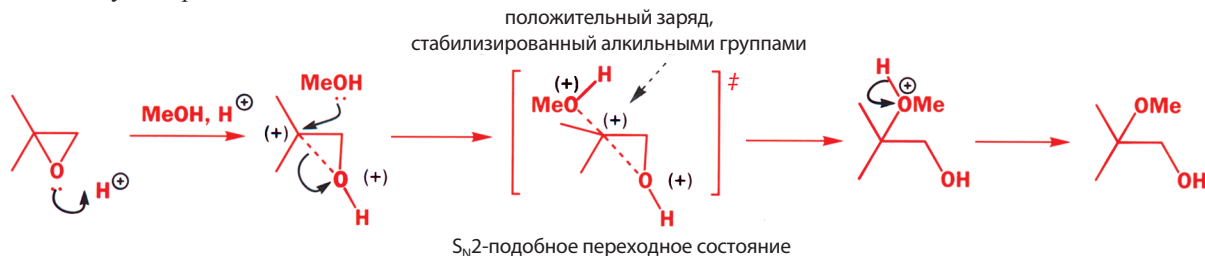


Региоселективность раскрытия эпоксидов может зависеть от условий реакции

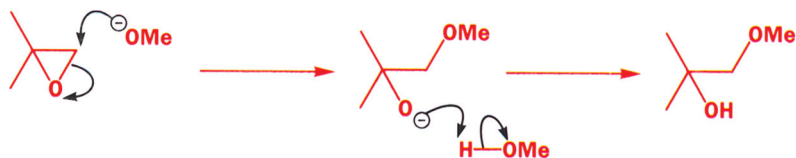
Хотя эпоксиды, подобно бромониевым ионам, содержат напряженные трехчленные циклы, для вступления в реакцию необходим кислотный катализ или сильный нуклеофил. Сравним две реакции 1,1,2-тризамещенного эпоксида. Обе представляют собой реакции нуклеофильного замещения, сходные с рассмотренными в гл. 17 (т. 1, с. 591), но в этом разделе мы будем подробно обсуждать эпоксиды несимметричного строения. В приведенном ниже примере региохимия присоединения меняется на противоположную при изменении условий реакции. Почему?



Начнем с кислотно-катализируемой реакции, поскольку она наиболее похожа на пример, который мы уже обсуждали, – раскрытие цикла происходит по более замещенному положению. Протонирование кислотой приводит к положительно заряженному интермедиату, который имеет некоторое сходство с соответствующим бромониевым ионом. Две алкильные группы делают возможным локализацию заряда на третичном атоме углерода в протонированном эпоксиде, и атака метанола происходит по этому положению, как и в случае бромониевого иона.



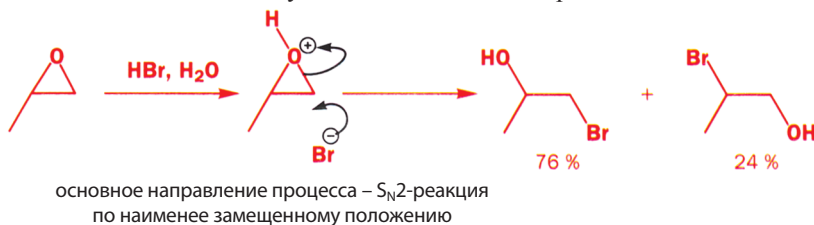
В присутствии основания протонирование эпоксида происходить не может, и положительный заряд возникать не может. Эпоксидный кислород без протонирования является плохой уходящей группой и отщепляется только при действии сильного нуклеофила; реакция становится чистым S_N2 -процессом. Контролирующим фактором становятся стерические затруднения, и метилат-анион атакует молекулу эпоксида только по первичному положению.



Этот пример создает обманчивое впечатление простоты рассматриваемого вопроса. В действительности проблема региоселективности реакций эпоксидов более сложна, поскольку даже при кислотном катализе S_N2 -замещение при первичном центре происходит очень быстро. Например, Br^- в кислоте атакует такой эпоксид в основном по менее замещенному положению, и только 24 % продукта реакции образуется по «катионно-стабилизированному» пути.

Вспомните, реакция S_N1 может быть быстрой только при наличии хорошей уходящей группы.

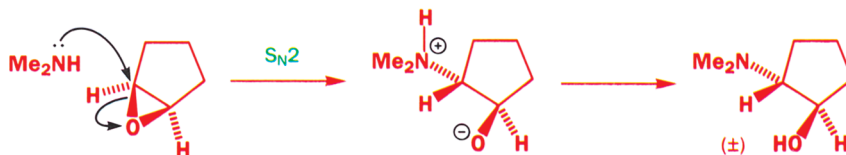
Поэтому очень трудно полностью избежать образования продуктов реакции по наименее замещенному положению несимметричных эпоксидов.



Таким образом, для большинства реакций замещения в эпоксидах удастся добиться намного более высокой региоселективности в том случае, если требуется раскрыть эпоксид по менее замещенному положению. Для этого нужно использовать сильный нуклеофил в основных условиях.

Электрофильное присоединение к алкенам может протекать стереоселективно

Хотя эти реакции относятся к рассмотренному в гл. 17 типу реакций нуклеофильного замещения, приведем еще несколько примеров процессов раскрытия эпоксидных циклов, поскольку они имеют много общего с реакциями бромониевых ионов. Рассмотрим стереохимию этих реакций так же, как мы рассматривали стереохимию реакций бромониевых ионов и, следовательно, стереохимию электрофильного присоединения к алкенам. Напомним сначала одну из реакций эпоксидов из гл. 17 (т. 1).



Раскрытие эпоксидного цикла происходит стереоспецифично: в случае S_N2 -реакции наблюдается инверсия конфигурации реакционного центра. Если эпоксидная группа располагается на «верхней стороне» цикла, то аминогруппа присоединяется «снизу». Другими словами, две группы оказываются в *анти*- или *транс*-положении относительно друг друга. Вы уже знаете, как получить такой эпоксид: можно использовать циклопентен и *m*-хлорпероксибензойную кислоту (*m*-CPBA). На второй стадии процесса остается «добавить» к OH-группе группу Me_2N в *анти*-положение.



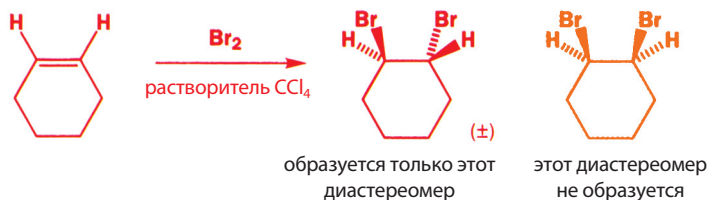
Вернемся теперь к рассмотрению стереохимии реакции электрофильного присоединения к алкенам.

Обращаем ваше внимание, что под продуктами на схеме стоит знак (\pm) . Образующиеся продукты являются диастереомерами, но они всегда получаются в виде рацемической смеси, как обсуждалось в гл. 16. Это можно объяснить следующим образом: Me_2NH будет атаковать два идентичных атома углерода эпоксидного цикла примерно с одинаковой вероятностью. В обоих случаях получатся *анти*-диастереомеры, но они будут энантиомерны. Два энантиомера будут образовываться в практически одинаковом количестве.



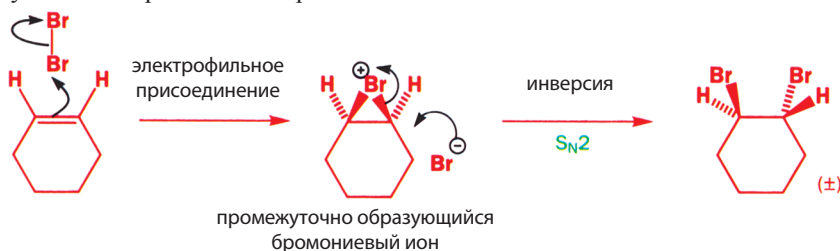
Электрофильное присоединение к алкенам может приводить к образованию стереоизомеров

При обработке циклогексена бромом в тетрахлорметане образуется исключительно расцевическая смесь *анти*-1,2-дибромциклогексанов.



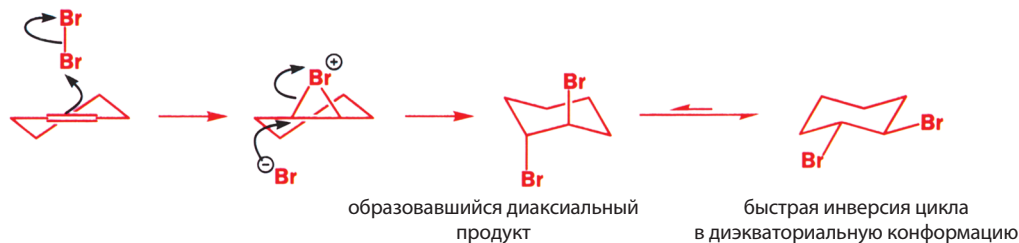
Нет необходимости далее писать знак (\pm) под формулами образующихся диастереомеров, поскольку эти структуры ахиральны – они имеют плоскость симметрии и являются *мезо*-соединениями (см. т. 1, с. 538).

Такой результат не является неожиданным, если рассмотреть процесс с точки зрения образования бромониевого иона и его раскрытия с инверсией конфигурации в S_N2 -реакции. Мы изобразили механизм этой реакции «плоским», и при этом не было необходимости объяснять стереохимию продукта. В действительности эта реакция (как и другие подобные) приводит к единственному диастереомеру, что служит одним из лучших доказательств того факта, что электрофильное присоединение Br_2 к алкенам протекает с промежуточным образованием бромониевого иона.



Рассматриваемые соединения содержат шестичленные циклы, поэтому изобразим происходящие процессы более точно, учитывая их истинные конформации. Циклогексен представляет собой уплощенное кресло, как было показано в гл. 18, и бромониевый ион также может быть изображен в виде уплощенного кресла, подобно эпексиду (с. 34). Раскрытие бромониевого иона практически идентично раскрытию эпексидного цикла, и поэтому в данном случае также образуется только продукт с диаксиальным расположением заместителей. В отсутствие групп, блокирующих инверсию цикла¹⁾, диаксиальный 1,2-дибромциклогексан быстро превращается в диэкваториальный конформер²⁾. Это, конечно, никак не влияет на относительную конфигурацию, которая в любом случае является *анти*-конфигурацией.

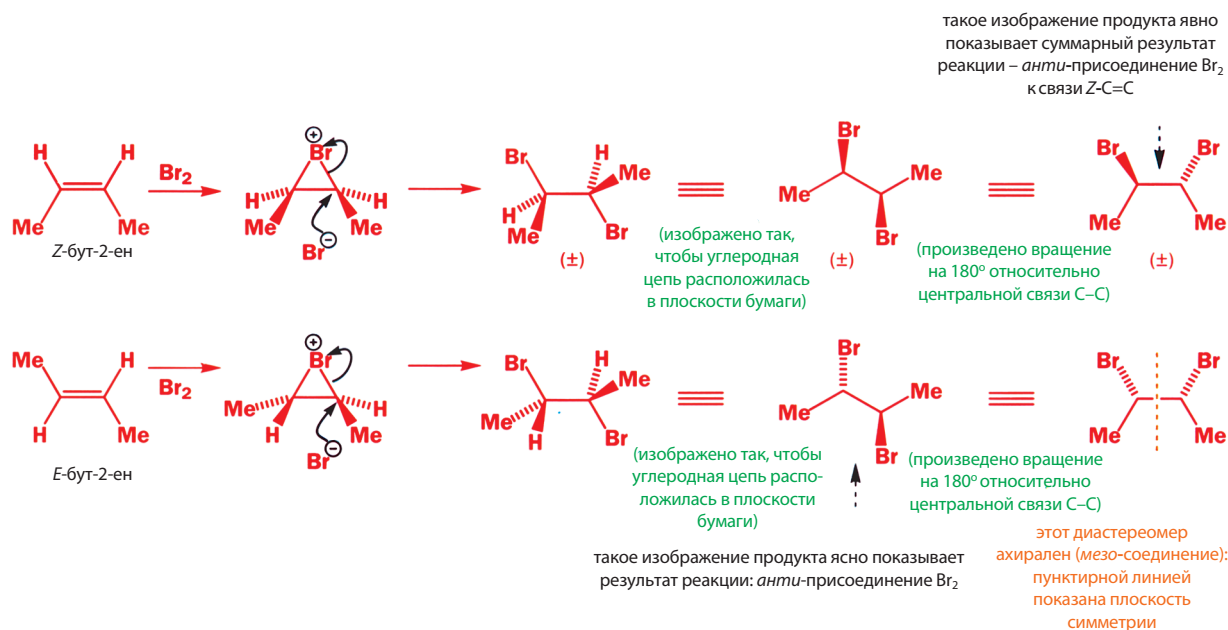
Эта часть обсуждения основана на материале гл. 18. При рассмотрении шестичленных циклов мы должны, конечно, изображать их конформацию, хотя в данном случае можно правильно объяснить результат реакции и без рассмотрения конформационных диаграмм.



¹⁾ Такие группы получили название «конформационный якорь». – Прим. перев.

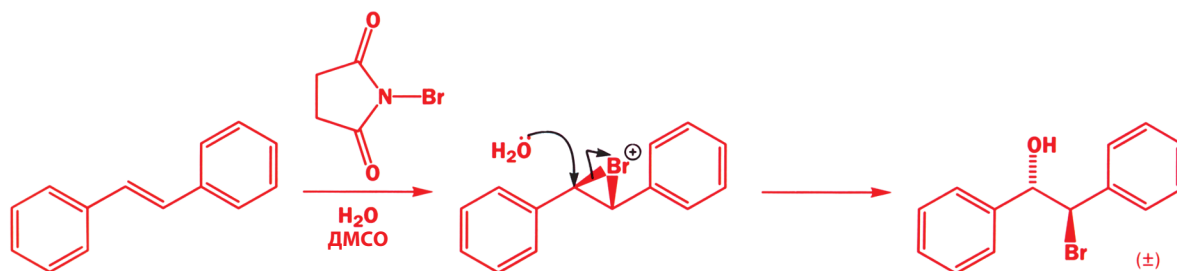
²⁾ В случае 1,2-дигалогенциклогексанов преобладающим конформером в газовой фазе является диаксиальный (см. Потанов В. М., Стереохимия, М.: Химия, 1988, с. 215). – Прим. перев.

Бромирование алкенов протекает стереоспецифично, поскольку геометрия исходного алкена определяет стереохимию образующегося продукта. Это невозможно продемонстрировать на примере циклогексена, так как двойная связь в шестичленном цикле может иметь только *Z*-конфигурацию. Но бромирование или хлорирование *Z*- и *E*-бут-2-ена в уксусной кислоте приводит к образованию в каждом случае только одного из двух диастереомеров, причем различных для *Z*- или *E*-алкена. В обоих случаях происходит *анти*-присоединение, что служит еще одним доказательством того, что в качестве интермедиата образуется бромониевый ион. На приведенной ниже схеме продукт каждой реакции изображен тремя разными способами. На первом рисунке две новые связи C–Br изображены в плоскости бумаги, чтобы подчеркнуть инверсию конфигурации реакционного центра при раскрытии бромониевого иона. На втором рисунке показан результат расположения всех атомов углеродной цепи в плоскости бумаги; при таком изображении подчеркивается факт образования двух различных диастереомерных продуктов. В этой конформации ясно видно, что произошло *анти*-присоединение к исходной связи (*E*)-C=C. На третьем рисунке произведено вращение вокруг центральной связи C–C на 180°, что приводит к заслоненной конформации продукта (в действительности не реализующейся). Эта конформация приведена по двум причинам: она ясно показывает, что присоединение к *Z*-бутену также является *анти*-стереоспецифичным, и, кроме того, в таком представлении становится очевидным, что продукт бромирования *E*-бутена ахирален. В заслоненной конформации хорошо видна плоскость симметрии, и поэтому на схеме отсутствует знак (\pm) около продуктов реакции *E*-алкена. Отметим, что все три рисунка изображают один и тот же стереоизомер. Они различаются не конфигурацией, а только конформацией. Если вы испытываете трудности при переходе от одной формы представления к другой, то используйте модели. Попрактиковавшись, вы легко сможете манипулировать моделями «в уме» и представлять, какие изменения в расположении заместителей происходят при вращении вокруг связей. Наиболее важный вывод из всего приведенного здесь обсуждения стереохимии следующий: присоединение Br₂ к алкенам протекает *транс*-стереоспецифично.

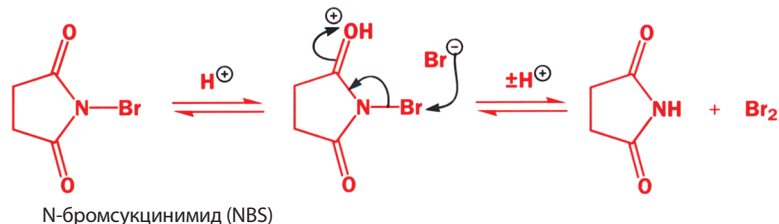


Бромониевый ион как интермедиат в стереоселективных синтезах

Нет ничего неожиданного в том, что другие нуклеофилы (вода и спирты), о которых шла речь ранее в данной главе, могут реагировать с бромониевым ионом также стереоспецифично. Показанная ниже реакция осуществляется в промышленном масштабе и приводит к образованию единственного диастереомера (рацемического, конечно), поскольку молекула воды раскрывает бромониевый ион с инверсией конфигурации.

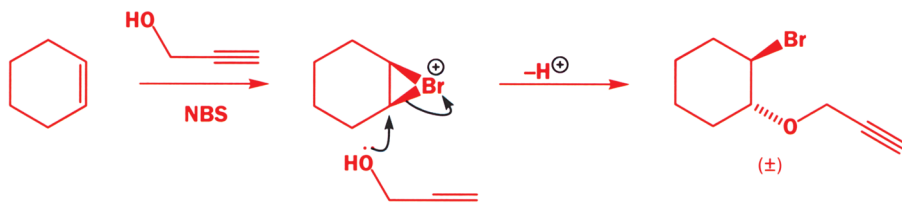


Реагент, использованный здесь для получения бромониевого иона, называется N-бромсукцинимид, или сокращенно NBS (N-bromosuccinimide). В отличие от ядовитого коричневого жидкого брома NBS представляет собой удобное в использовании кристаллическое вещество и идеально подходит для электрофильного бромирования алкенов в тех случаях, когда нет необходимости раскрытия бромониевого иона анионом Br^- . NBS создает в растворе очень низкую концентрацию Br_2 : небольшие количества HBr стимулируют начало реакции, а затем в каждом акте присоединения образуется новая молекула HBr , которая высвобождает из NBS дополнительные количества Br_2 . Таким образом, NBS является источником Br^+ .



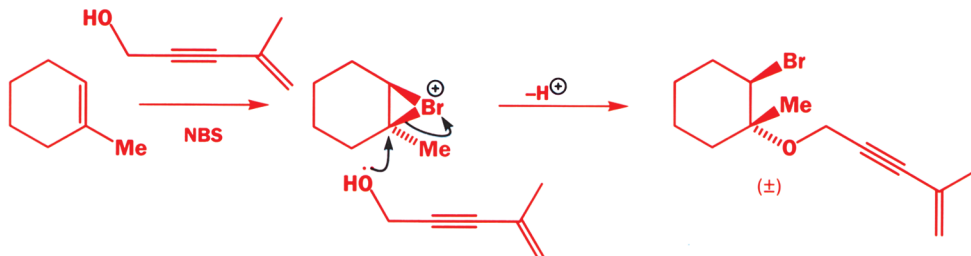
Известно, что NBS действует как источник Br_2 , поскольку результат реакции алкена с NBS и Br_2 в низкой концентрации идентичен.

При использовании NBS концентрация Br^- все время остается низкой, так что спирт полностью заменяет Br^- в раскрытии эпоксида, даже если он не является растворителем. В следующем примере спиртом является пропаргиловый спирт (проп-2-ин-1-ол). При его реакции с циклогексеном и NBS образуется ожидаемый *анти*-дизамещенный продукт.



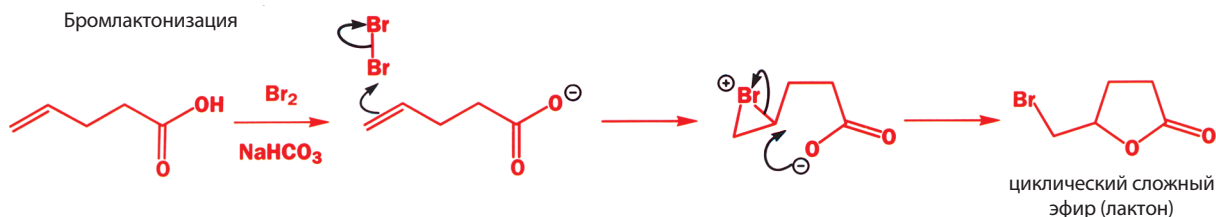
При использовании в качестве исходного алкена 1-метилциклогексена дополнительно возникает вопрос о региоселективности. Спирт атакует бромониевый ион по наиболее стерически затрудненному концу – положению,

в котором частичный положительный заряд в «S_N2-подобном» переходном состоянии оказывается наиболее стабилизированным. В действительности эта реакция иллюстрирует случай, при котором механизм является промежуточным между S_N1 и S_N2. Мы наблюдаем здесь инверсию конфигурации, свидетельствующую об S_N2-реакции при третичном атоме углерода, хотя обычно при таком атоме углерода протекают реакции S_N1-типа.



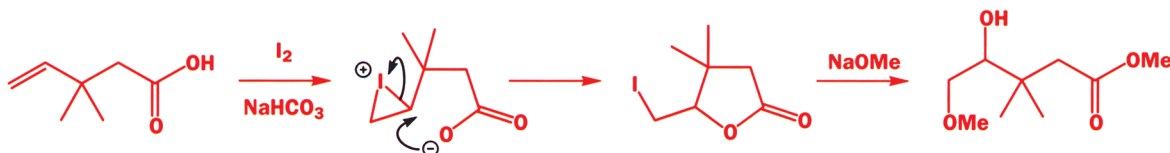
Образование новых циклов при иод- и бромлактонизации

В заключение обсуждения бромониевых ионов необходимо сказать о наиболее важном классе их реакций, в которых нуклеофил находится в той же молекуле, что и бромониевый ион. Один такой пример приведен ниже: нуклеофилом является карбоксилат-анион, а продуктом – лактон (циклический сложный эфир). Подробные реакции – циклизации непредельной кислоты – называются бромлактонизацией. Межмолекулярная атака бромид-аниона на бромониевый ион не конкурирует со стадией внутримолекулярной циклизации.



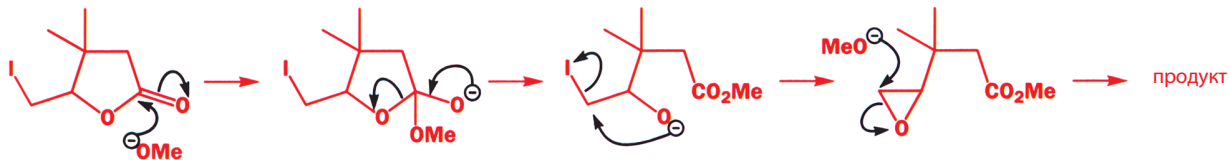
Следует отметить, что образование пятичленных циклов является обычным в процессах лактонизации. В гл. 42 (т. 3) будут подробно обсуждены причины этого явления, а на данный момент можно просто отметить, что иодониевые или бромониевые ионы предпочтительно раскрываются по наиболее замещенному положению.

Все примеры электрофильного присоединения галогена к алкенам, которые мы приводили выше, относились к бром. Это вполне характерно: бром является наиболее широко используемым в реакциях электрофильного присоединения галогеном, поскольку по реакционной способности он уступает только иоду, но образует более устойчивые продукты реакции. Однако в реакциях лактонизации чаще используется именно иод, а продукты иодлактонизации являются важными интермедиатами (вы еще встретитесь с ними в гл. 33). В приведенном ниже примере продукт иодлактонизации обрабатывают метилатом натрия, который вызывает, во-первых, гидролиз лактона и, во-вторых, замещает иод на OMe. Фактически это происходит очень быстро.



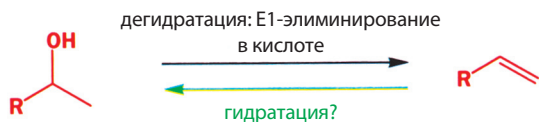
Первая стадия вам уже знакома: электрофильная атака иода с образованием иодониевого иона, который циклизуется в иодлактон. Ключевая стадия механизма показана выше.

Метилат-анион может атаковать карбонильную группу карбоновой кислоты, и образующийся алколят немедленно циклизуется, с образованием эпоксида, поскольку иодид-анион является уходящей группой. На заключительной стадии метилат-ион атакует эпоксид с наименее стерически затрудненной стороны. Сопоставьте региоселективности атаки на иодониевый ион и на эпоксид.



Присоединение воды к двойной связи

В главе 19 было показано, что алкены можно получить из спиртов реакциями E1-элиминирования (дегидратацией) при катализе кислотами. В этом разделе мы рассмотрим вопрос о том, каким образом провести эту реакцию элиминирования в обратном направлении – другими словами, как можно гидратировать двойную связь?

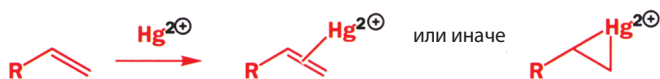


Эту реакцию можно провести, используя водные растворы кислот. Реакция протекает только в том случае, если протонирование алкена приводит к стабильному третичному катиону. Катион затем реагирует с растворителем (водой).

Катализируемая кислотой гидратация алкенов



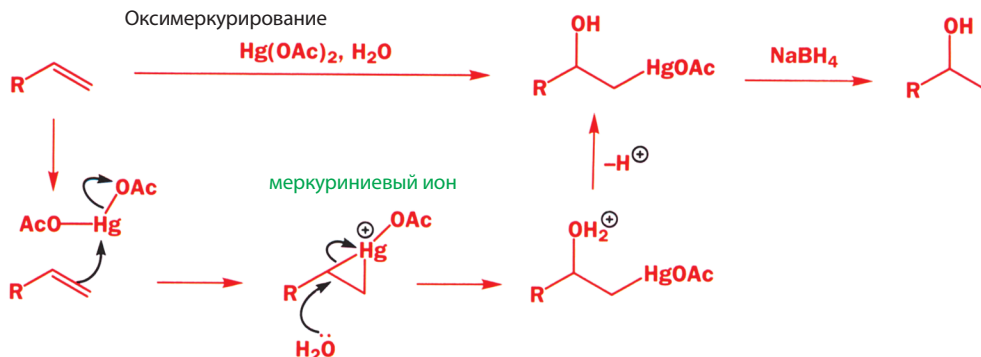
В общем, однако, очень трудно предсказать, будет ли водный раствор кислоты гидратировать алкен или дегидратировать спирт. Намного более надежным является обсуждаемый далее метод гидратации. Ключевой момент этого метода – использование солей металлов. Алкены как мягкие нуклеофилы (т. 1, с. 333) хорошо взаимодействуют с мягкими электрофилами, такими как катионы тяжелых металлов. В качестве примера ниже приведен комплекс, образуемый алкеном и катионом ртути(II). Не будем подробно обсуждать причины, по которым связь с металлом изображена идущей из центра двойной связи алкена: просто это наиболее удобный способ изображения связывающего взаимодействия между алкеном и ртутью. В качестве альтернативы, причем более часто употребляемой, справа представлена структура в виде трехчленного цикла.



Этот комплекс должен напомнить вам бромониевый ион, и это правильно, поскольку их реакции практически аналогичны. Даже относительно слабые нуклеофилы, такие как вода и спирты, используемые в качестве растворителей, раскрывают «меркуриниевый ион» с образованием спиртов или простых

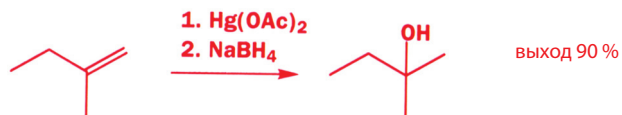
Химия металлоорганических соединений подробнее рассмотрена в гл. 48. (т. 3)

эфиров соответственно. На приведенной ниже схеме в качестве источника ртути(II) используется ацетат ртути(II) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, который можно изобразить содержащим две ковалентные связи $\text{Hg}-\text{O}$ (для простоты, поскольку такое изображение помогает изобразить стрелками происходящие смещения электронов). Как и следовало ожидать, вода атакует наиболее замещенный конец меркуриниевого иона.



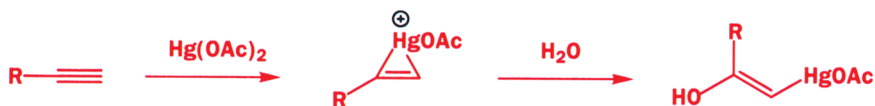
Поскольку в ходе этой реакции к алкену присоединяются OH и $\text{Hg}(\text{II})$, она называется **оксимеркурированием**. Но далее возникает проблема: каким образом удалить металл. Поскольку связь $\text{C}-\text{Hg}$ очень слабая, простейшим способом замены Hg на H является восстановление. Для восстановления удобно использовать NaBH_4 . Ниже приведен один из примеров препаративной реакции оксимеркурирования – демеркурирования; промежуточное ртутьорганическое соединение при этом не выделяют.

■ Эта реакция обсуждается более подробно в гл. 39 (т. 3).

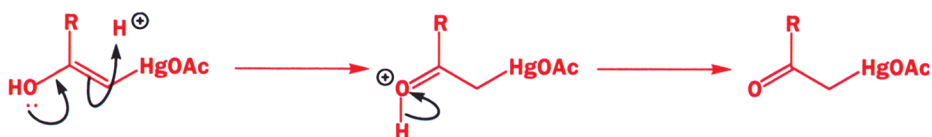


Гидратация алкинов

Оксимеркурирование дает хорошие практические результаты в реакциях с алкинами. Ниже приведены условия и продукт реакции, аналогичной реакции гидратации алкенов и приводящей к образованию показанного соединения.

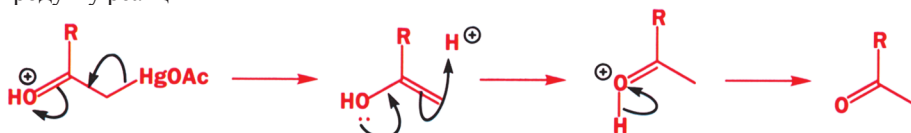


Но в действительности при оксимеркурировании алкина образуется кетон. Это можно объяснить, если допустить возможность перемещения протона в первоначально образовавшемся продукте от атома кислорода к атому углерода – сначала протонируется C , затем депротонируется O . Связь $\text{C}=\text{O}$ более прочная, чем связь $\text{C}=\text{C}$, и такая простая реакция протекает очень быстро.



Таким образом, появилась кетогруппа, но ртуть все еще остается в составе молекулы. При наличии соседней карбонильной группы это не составляет никакой проблемы, поскольку любой слабый нуклеофил способен удалить ртуть в присутствии кислоты, как показано далее. На заключительной стадии процесса еще

один перенос протона (от O обратно к C) приводит к кетону, окончательному продукту реакции

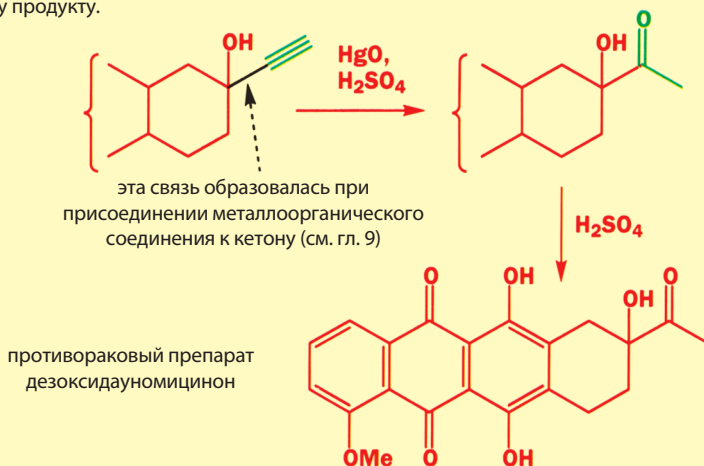


Данная реакция – наиболее удобный способ получения метилкетонов, поскольку терминальные алкины легко получить, используя методы, рассмотренные в гл. 9 (т. 1) (присоединение ацетиленидов металлов к электрофилам).

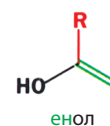


Противораковые препараты

Противораковые препараты ряда антрациклинонов (дауномицин и адриамицин) можно получить, используя катализируемую ртутью(II) реакцию гидратации алкинов. Схема синтеза алкинов этого класса была приведена в гл. 9 при обсуждении присоединения ацетиленидов металлов к кетонам. Здесь показана заключительная стадия синтеза противоракового препарата дезоксидауномицина: алкин гидратируется разбавленной серной кислотой в присутствии Hg^{2+} ; серная кислота также катализирует гидролиз фенилацетата, приводящий к конечному продукту.

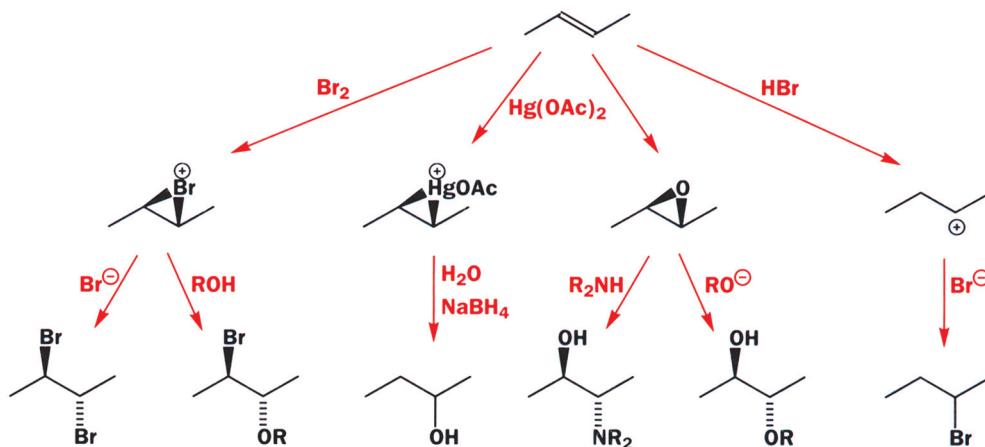


Алкены, содержащие гидроксильные группы при двойной связи, называются **енолами** (ен + ол). Они представляют собой один из наиболее важных типов интермедиатов в химии. Мы впервые встретились с ними при рассмотрении реакций в данном разделе, но в последующих главах вы увидите, что енолы (и их депротонированные формы, еноляты) имеют намного более общее значение в химии.



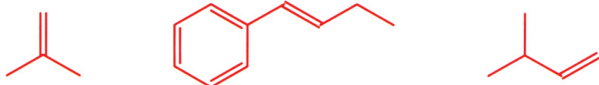
Закключение

Электрофильное присоединение Br^2 , Hg^{2+} и пероксикислот по двойной связи $\text{C}=\text{C}$ приводит к образованию трехчленных циклических интермедиатов (в последнем случае такие трехчленные циклы стабильны и называются эпоксидами). Все три типа трехчленных циклов реагируют с нуклеофилами с образованием 1,2-дизамещенных продуктов, причем реакции протекают региоселективно и стереоселективно. Протонирование двойной связи приводит к катиону, который также реагирует с нуклеофилами, и эта реакция может быть использована для получения алкилгалогенидов. Далее на схеме приведены некоторые типы соединений, которые можно получить таким образом.

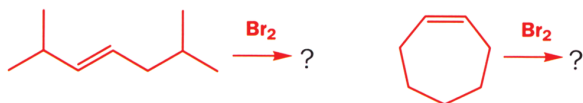


Задачи

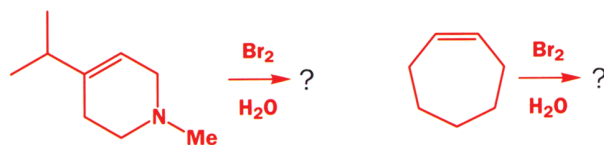
1. Предскажите продукты реакции присоединения HCl к следующим алкенам:



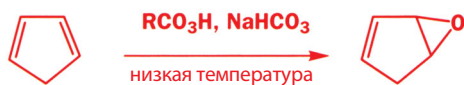
2. Предложите механизм и продукты следующих реакций:



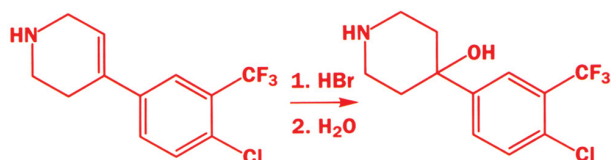
3. Какие продукты образуются при присоединении бромной воды к приведенным ниже алкенам?



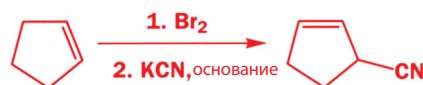
4. Моноэпоксид циклопентадиена можно получить обработкой циклопентадиена одним эквивалентом пероксикислоты в буферном растворе при низкой температуре. Почему необходимо соблюдать осторожность при проведении реакции и почему не происходит эпексидирования второй двойной связи?



5. Данная реакция является одной из стадий синтеза транквилизаторов. Приведите механизм реакции.



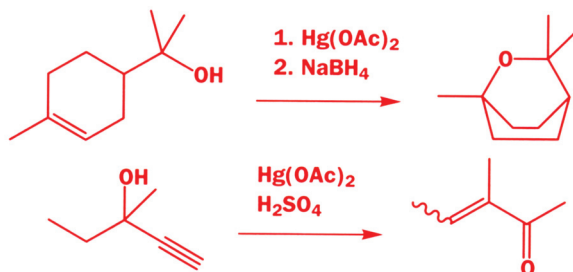
6. Объясните результат следующей реакции:



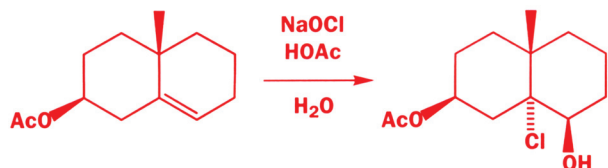
7. Бромирование данного алкена в водном растворе приводит к образованию единственного продукта с хорошим выходом. Какова структура и стереохимия этого продукта?



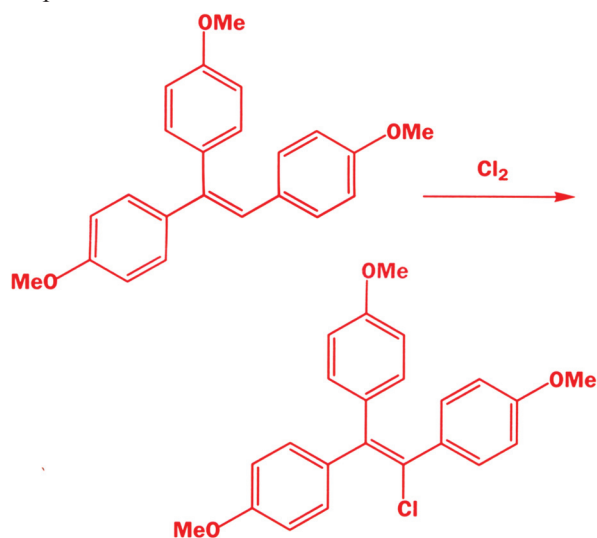
8. Предложите механизмы следующих реакций:



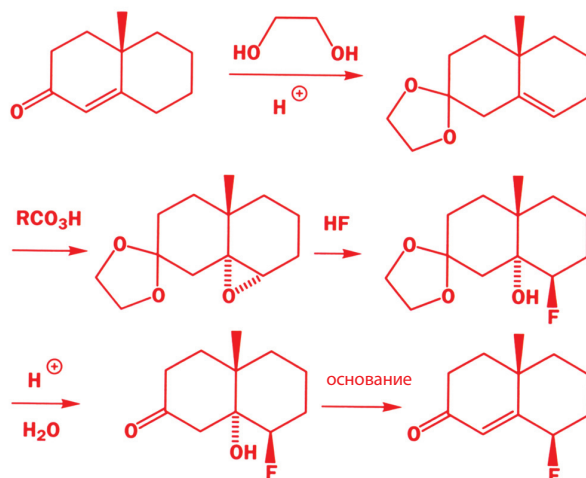
9. Объясните образование единственного диастереомера в данной реакции:



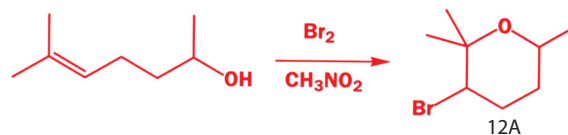
10. Хлорирование данного триарилэтилена приводит к образованию хлоралкена, а не дихлоралкана. Предложите объяснение и приведите механизм реакции.



11. Рассмотрите приведенную схему синтеза. Приведите механизм каждой стадии синтеза и объясните регио- и стереохимию реакций.

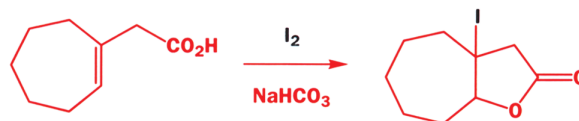


12. Предложите механизм приведенной ниже реакции. Какова стереохимия и конформация продукта?



В спектре ЯМР ^1H соединения 12A присутствуют следующие сигналы: δ_{H} 3,9 (1H, ddq, J 12, 4 и 7 Гц) и δ_{H} 4,3 (1H, dd, J 11 и 3 Гц).

13. Приведите механизм данной реакции и укажите стереохимию продукта.



**Возвращаясь
к прочитанному**

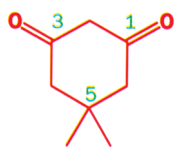
- Химия карбонильных соединений (гл. 6, 9–10, 12 и 14)
- Электрофильное присоединение к алкенам (гл. 20)

Обсуждаемые проблемы

- Существование карбонильных соединений в равновесии с изомерными енолами
- Как кислоты или основания катализируют образование енолов и их сопряженных оснований – енолят-анионов
- Нуклеофильная реакционная способность енолов и енолятов
- Использование этой реакционной способности для введения функциональных групп в карбонильные соединения
- Использование простых эфиров енолов и литиевых енолятов в качестве стабильных эквивалентов енолят-анионов

Заглядывая в перед

- Ароматические соединения как нуклеофилы (гл. 22)
- Использование енолятов для образования связей C–C (гл. 26–29)
- Центральное положение химии енолят-ионов среди химических методов создания молекул (гл. 30)



димедон
(5,5-диметилциклогексан-1,3-дион)

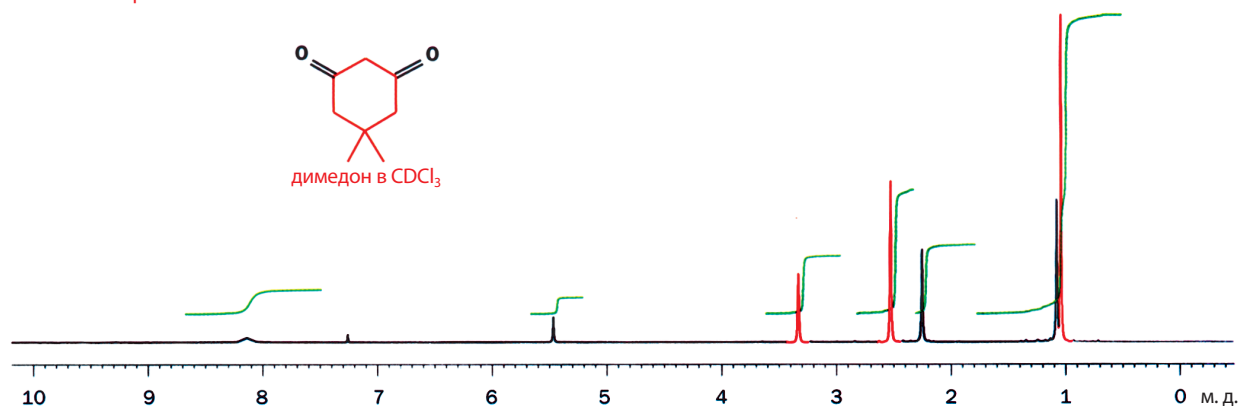
Мы сознательно включаем в эту книгу такое большое число разделов, посвященных химии карбонильных соединений. Впервые мы встретились с ними в гл. 6 (вводной в изучении химии карбонильных соединений). Затем в гл. 9, 10, 12 и 14 (т. 1) мы рассмотрели различные аспекты нуклеофильной атаки на электрофильные карбонильные соединения. Но реакционная способность карбонильных соединений может быть и другого типа. Карбонильные соединения могут быть и нуклеофилами: *электрофильная* атака на альдегиды, кетоны и производные кислот также очень полезная реакция. Как может один и тот же класс соединений подвергаться и нуклеофильной, и электрофильной атаке? Решение этого парадокса и составляет предмет данной главы, в которой будет показано, что большинство карбонильных соединений существует в двух формах, одна из которых электрофильна, а другая – нуклеофильна. Электрофильной формой является само карбонильное соединение, а нуклеофильная форма называется **енолом**.

Можно ли считать смесь соединений чистым веществом?

Вы можете купить димедон (5,5-диметилциклогексан-1,3-дион) у поставщиков химических реактивов. Если, как это обычно делают, купив новое вещество, вы запишите его спектр ЯМР для проверки чистоты, то, возможно, сразу захотите отослать его обратно. По спектру в растворе CDCl_3 ясно видно, что купленное соединение представляет собой смесь двух веществ. Далее показаны спектры ЯМР ^1H и ^{13}C этой смеси (рис. 21.1), в которых сигналы, относящиеся к диону, выделены красным цветом.

Большая часть образца действительно является 5,5-диметилциклогексан-1,3-дионом. Что же представляет из себя остаток? Второй компонент смеси имеет похожий спектр и, очевидно, является сходным по структуре соединением: спектр ЯМР ^1H непонятного соединения содержит синглет группы CMe_2 (6H) и сигналы двух CH_2 -групп цикла, а в спектре ЯМР ^{13}C присутствуют пять различных сигналов. Кроме того, неизвестное соединение имеет также в спектре ЯМР ^1H широкий синглет при 8,15 м. д., который напоминает сигнал OH-группы, и уширенный сигнал при 5,5 м. д. в области протонов связей $\text{C}=\text{C}$. В спектре также наблюдаются сигналы двух различных sp^2 -гибридных атомов углерода. Все это согласуется со структурой енола.

Спектр ЯМР ^1H



Спектр ЯМР ^{13}C

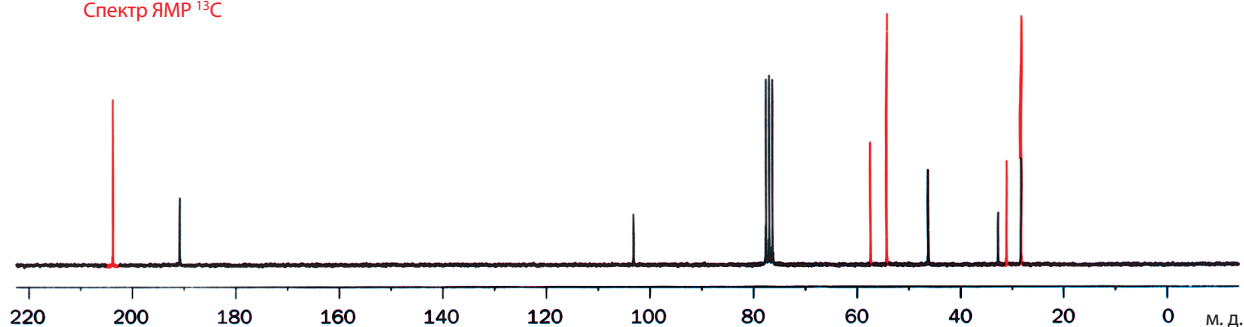
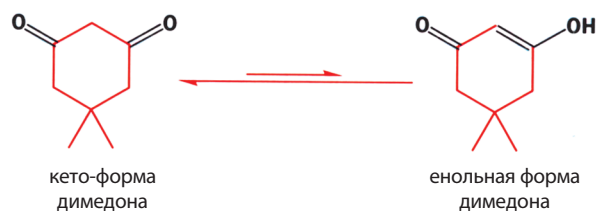
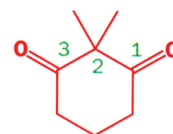


Рис. 21.1. Спектры ЯМР димедона.

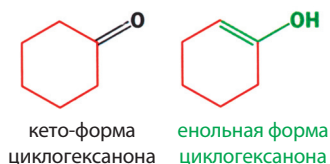


Спектры ЯМР енола симметричны, так как протон очень быстро переходит от одного атома кислорода к другому, делая две половины цикла и два sp^2 -гибридных атома углерода эквивалентными.

Эти формы находятся в равновесии и их нельзя разделить при комнатной температуре. При равновесии ничего не происходит с двумя метильными группами при C-5. Но изомерное димедону 2,2-диметилзамещенное соединение по данным ЯМР является совершенно «нормальным» дикетоном со всеми ожидаемыми пиками в спектре ЯМР. В дальнейшем вы увидите, что определяющими факторами для существования кето-енольного равновесия является относительное расположение (1,3) карбонильных групп и наличие хотя бы одного атома водорода при C-2.



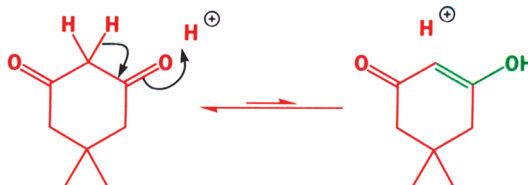
2,2-диметилциклогексан-1,3-дион



Таутомерия: образование енолов в результате переноса протона

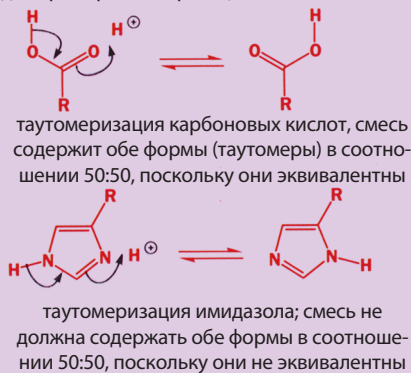
Енол, как следует из его названия, содержит двойную связь $C=C$ (ен) и присоединенную непосредственно к ней OH -группу (ол). Простые карбонильные соединения также имеют енольные формы; на полях показана енольная форма циклогексанона (очень похожая на енол димедона).

В случае димедона енол должен получаться при переносе протона от центральной CH_2 -группы кето-формы к одной из групп $C=O$.



Отметим, что при этом не происходит изменения pH – протон отщепляется от углерода, но связывается с кислородом. Такая реакция известна как **енолизация**, так как представляет собой превращение карбонильного соединения в его енол. Это удивительная реакция, при которой, казалось бы, происходят очень незначительные изменения. Продукт реакции мало отличается от исходного соединения, поскольку происходит только перемещение одного протона и сдвиг двойной связи. Реакции, подобные этой, называются таутомеризацией.

Реакции, заключающиеся в простом переносе протона, называются таутомеризацией. Ниже приведены два примера таких реакций.

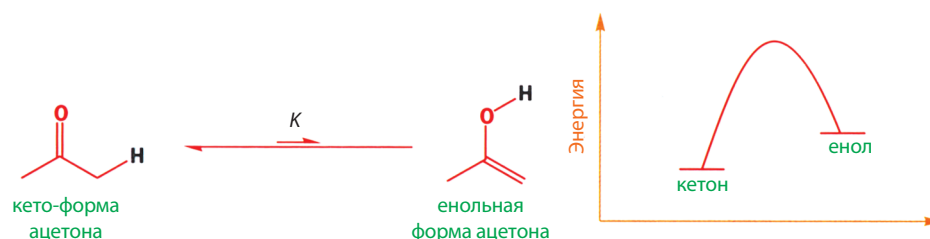


Этот тип химических реакций в первом приближении обсуждался в гл. 8 при рассмотрении кислотности и основности атомов. В первом из двух приведенных выше примере два таутомера одинаковы и поэтому константа равновесия в точности равна 1, или, другими словами, соотношение таутомеров в смеси составляет 50:50. Во втором случае равновесие сдвинуто в одну или в другую сторону в зависимости от природы R .

Почему простые альдегиды и кетоны не существуют в виде енолов?

При рассмотрении спектров карбонильных соединений в гл. 15 мы не наблюдали сигналов енолов в их ИК-спектрах или спектрах ЯМР. Димедон составляет исключение. Любые карбонильные соединения, имеющие протон при соседнем с карбонильной группой атоме углерода, могут енолизироваться, но в обычных условиях простейшие карбонильные соединения типа циклогексанона или ацетона содержат только следовые количества енольной формы. Равновесие

реакции сильно сдвинуты в сторону кето-формы (константа равновесия K для ацетона около 10^{-6}).



Это происходит потому, что комбинация двойной $C=C$ и одинарной $O-H$ связей (немного) менее стабильна, чем комбинация двойной $C=O$ и одинарной $C-C$ связей. Баланс между энергиями связей очень тонкий. С одной стороны, связь $O-H$ енола прочнее, чем связь $C-H$ кетона, но, с другой стороны, связь $C=O$ кетона намного устойчивее связи $C=C$ енола. В табл. 21.1 приведены средние значения энергий этих связей.

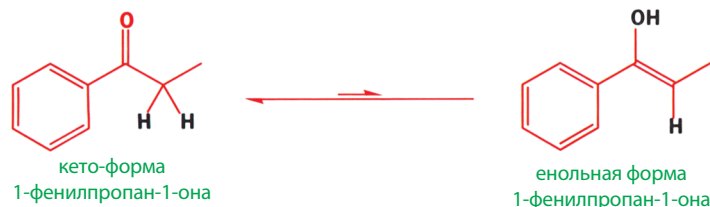
Таблица 21.1. Типичные энергии связей (кДж/моль) в кетонной и енольной формах

	Связь с H	π -Связь	Сумма
Кето-форма	(C-H) 440	(C=O) 720	1160
Енольная форма	(O-H) 500	(C=C) 620	1120

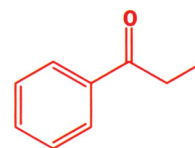
Типичное количество енола в растворе для обычных кетонов составляет примерно одну часть на 10^5 частей. Почему же наличие столь небольшого количества енола придает такое большое значение? Поскольку при енолизации происходит только перенос протона, она происходит постоянно, даже если мы не можем зафиксировать мгновенное содержание енола. Приведем доказательство этого утверждения.

Доказательство существования равновесия между карбонильными соединениями и енолами

Если записывать спектры ЯМР 1H простого карбонильного соединения (например, 1-фенилпропан-1-она, пропиофенона) в D_2O , то можно заметить, что сигнал протонов, соседних с карбонильной группой, со временем очень медленно исчезает. Если затем выделить вещество из раствора, то масс-спектр покажет, что эти атомы водорода заместились на атомы дейтерия: помимо пика M^+ в масс-спектре имеются пики $(M+1)^+$ и $(M+2)^+$. Для начала запишем уравнение кето-енольного равновесия:

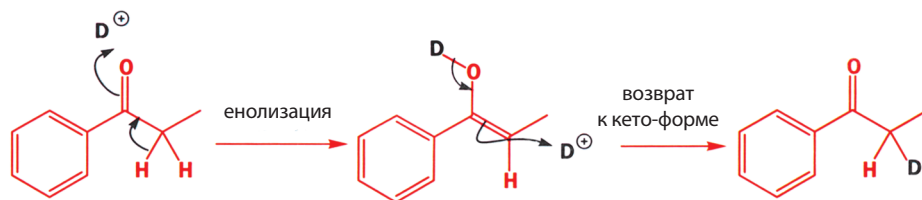


Но когда енольная форма превращается обратно в кето-форму, она присоединяет дейтерон вместо протона, поскольку раствор состоит в основном из D_2O и содержит совсем небольшое количество DOH (и совсем не содержит H_2O).

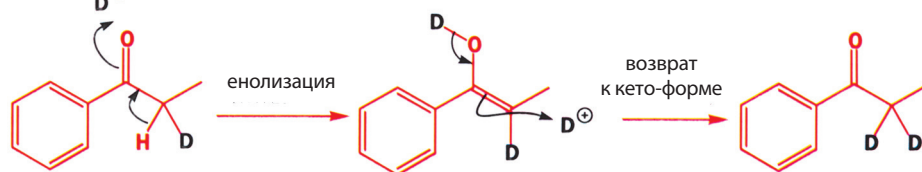
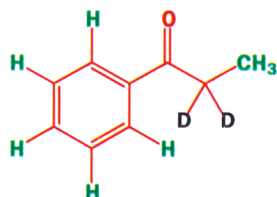


1-фенилпропан-1-он

Отметим, что двойная связь в этом еноле может иметь *E*- или *Z*-конфигурацию. Здесь изображена *Z*-конфигурация, но в действительности, вероятно, существует смесь обоих изомеров, хотя это и неважно для рассматриваемой реакции. В данной главе мы не будем рассматривать геометрию енолов, но в последующих главах вы встретитесь с некоторыми реакциями, для которых она существенна. Пока же только необходимо иметь в виду, что такие конфигурационные изомеры существуют.



Данный процесс может теперь повториться с участием другого атома водорода при том же углеродном атоме.



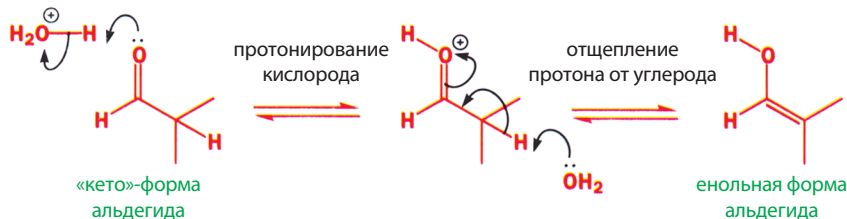
Некоторые изменения в спектре ЯМР ^1H все же происходят. В исходном кетоне сигнал CH_3 -группы представляет собой триплет, но когда два атома водорода соседней CH_2 -группы замещаются на дейтерий, он превращается в синглет. В спектре ЯМР ^{13}C появляется спин-спиновое взаимодействие с дейтерием (вспомните расщепление сигнала CDCl_3 , гл. 3, т. 1).

В молекуле, конечно, имеются еще 8 атомов водорода, но они в реакции не участвуют. В спектре ЯМР ^1H наблюдается медленное уменьшение интенсивности сигнала двух протонов при соседнем с карбонильной группой атоме углерода.

Енолизация катализируется кислотами и основаниями

Енолизация протекает очень медленно в нейтральном растворе, в том числе и в D_2O , и ее нужно катализировать кислотой или основанием, если мы хотим, чтобы она происходила с заметной скоростью. В реакции, катализируемой кислотой, молекула прежде всего протонируется по кислороду, и затем на второй стадии процесса теряет протон связи $\text{C}-\text{H}$. Рассмотрим другой пример, чтобы показать, что и альдегиды также образуют енолы.

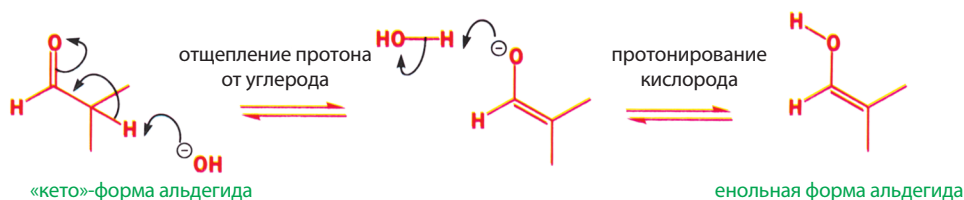
Кисотно-катализируемая енолизация альдегида



В гл. 19 (с. 52) обсуждалась эквивалентность механизмов, в которых протон отщепляется «сам по себе» или в его отрыве участвует молекула основного растворителя. В данной главе и в остальной части книги мы будем использовать оба варианта в зависимости от контекста. Они обозначают одно и то же.

Эта схема лучше отображает механизм енолизации, чем та, что мы нарисовали раньше. Она показывает, что в действительности необходима еще одна какая-нибудь частица (здесь – молекула воды) для удаления протона от атома углерода. Хотя данная реакция происходит быстрее, чем некатализируемая енолизация, положение равновесия не изменяется, и мы все еще не можем зафиксировать енол спектроскопически.

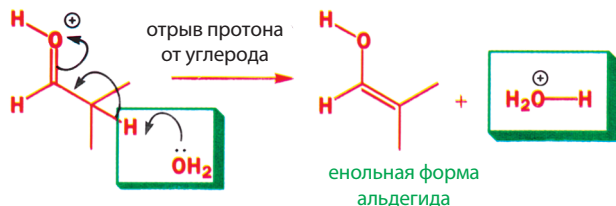
Катализируемая основанием енолизация альдегида



В реакции, катализируемой основанием, сначала под действием основания (скажем, гидроксид-иона) отщепляется протон связи C–H, а затем протон присоединяется к атому кислорода на второй стадии.

Это тоже правильное описание механизма, поскольку оно показывает, что необходима еще одна какая-то частица для отщепления протона от атома углерода, а также частица, которая должна отдать протон атому кислорода. В данном случае это молекула воды, поскольку в растворе щелочи нет свободных протонов. Концентрация свободных протонов в воде исчезающе мала (гл. 8, т. 1).

Заметим, что обе эти реакции по-настоящему каталитические. Протон регенерируется на последней стадии в реакции, катализируемой кислотой.

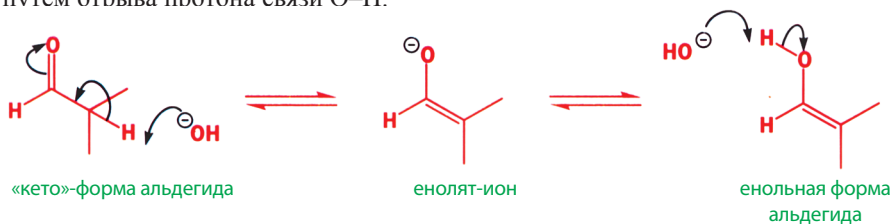


А на последней стадии реакции, катализируемой основанием, регенерируется гидроксид-ион.



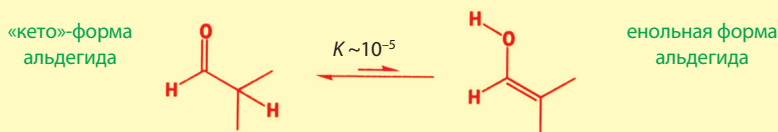
Енолят-ион – интермедиат в реакции, катализируемой основанием

Рассмотрим более внимательно реакцию, катализируемую основанием. Промежуточно образующийся анион называется енолят-ионом. Он является сопряженным основанием енола и может быть получен либо напрямую из карбонильного соединения путем отрыва протона связи C–H, либо из енола путем отрыва протона связи O–H.

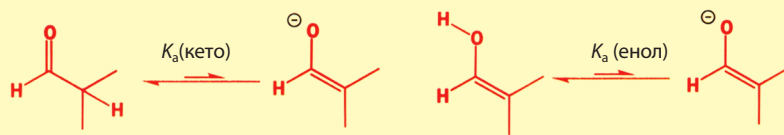


Енольная форма более кислотная, чем кето-форма

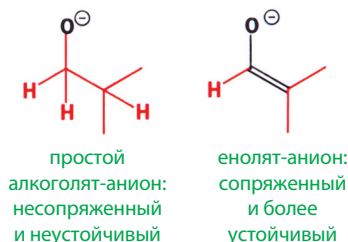
Енол менее стабилен, чем альдегид, и обе формы теряют протон, образуя один и тот же енолят-ион. Отсюда следует, что енол – более сильная кислота. Убедитесь в этом. Начнем с того, что константа равновесия кетон/енол мала.



Константы кислотности для обеих форм малы, но они различаются для кетона и енола. Так как кето-форма более стабильна, чем енольная форма, $K_a(\text{кето})$ должна быть меньше,

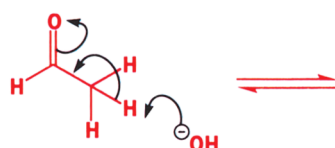


чем $K_a(\text{енол})$: енольная форма образует большее количество енолят-иона. Кислотность каждой из форм определяется величиной pK_a , которая представляет собой $-\lg K_a$, так что если $K_a(\text{кето}) < K_a(\text{енол})$, то $pK_a(\text{кето}) > pK_a(\text{енол})$, т. е. кето-форма менее кислотная.

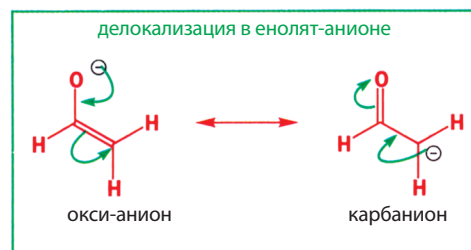


Енолят-ионы более устойчивы, чем алколят-ионы насыщенных спиртов, поскольку являются сопряженным.

Енолят-ион — еще один представитель тех трехатомных четырехэлектронных систем, подобных аллильному аниону, с которыми мы встречались в гл. 7. Отрицательный заряд в нем локализован в основном на более электроотрицательном атоме кислорода. Это можно изобразить с помощью изогнутых стрелок на примере простейшего возможного енолята (из MeCHO).



образование енолят-иона из ацетальдегида (этаналь)

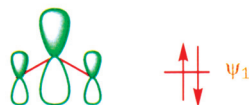
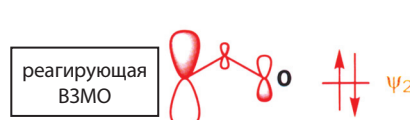
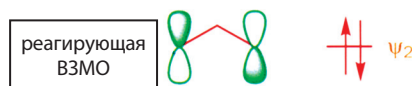


Запомните, что структуры окси-аниона и карбаниона — всего лишь два разных способа представления одной и той же частицы. Мы будем в основном пользоваться структурой окси-аниона как более близкой к действительности. Приведем также краткое орбитальное рассмотрение.

Заселенные π -орбитали аллильного аниона



Заселенные π -орбитали енолят-аниона



В левой части рисунка вы видите заполненные орбитали аллильного аниона, в правой — соответствующие орбитали енолят-иона. Аллильный анион, конечно, симметричен. При замене одного из атомов углерода на кислород происходят два изменения. Поскольку кислород более электроотрицателен, обе орбитали становятся ниже по энергии. Кроме того, орбитали искажаются. Более низко лежащая атомная орбиталь более электроотрицательного атома кислорода вносит больший вклад в более низколежащую молекулярную орбиталь (ψ_1) и, соответственно, меньший в ψ_2 . Распределение зарядов определяется обеими

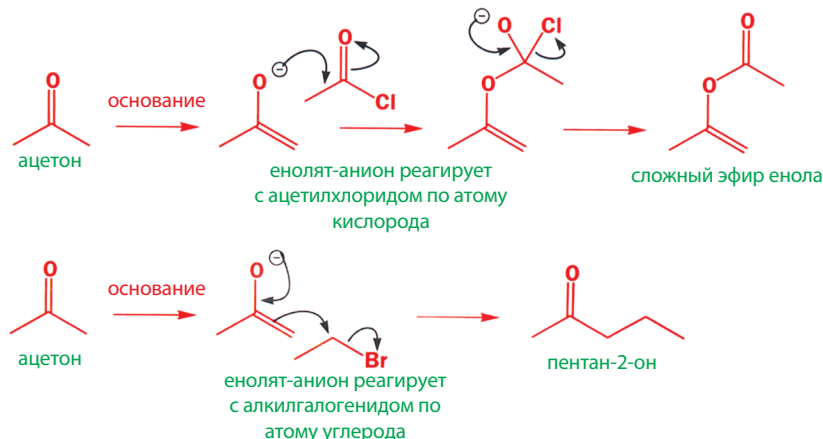
Важно отметить, что между енолятом и енольной формой имеется одно ключевое различие. Енолят представляет собой делокализованную систему, в которой отрицательный заряд рассредоточен между С и О, и чтобы показать это, мы используем двухстороннюю стрелку. Но для перемещения протона от С к О в енольной форме необходимо разорвать и вновь образовать σ -связи, а это означает, что процесс является истинным равновесием и для его изображения мы должны использовать знак равновесия: две параллельные стрелки, направленные в разные стороны.

Если вы забыли, почему эти орбитали имеют такую форму, вернитесь к гл. 7.

заполненными орбиталями, так что отрицательный заряд распространяется на все три атома, но в основном локализован на концах системы. Важно, что реагирующей орбиталью является ВЗМО (ψ_2), которая имеет наибольшую плотность на концевом атоме углерода.

В еноляте атом кислорода имеет больший отрицательный заряд, но ВЗМО сосредоточена в основном на атоме углерода. Вследствие этого реакции, контролируемые зарядом и электростатическим взаимодействием, будут протекать по кислороду, а реакции, контролируемые орбитальным взаимодействием, – по атому углерода. Так, ацилхлориды более склонны реагировать по атому кислорода с образованием сложных эфиров енолов, тогда как алкилгалогениды более склонны реагировать по атому углерода.

► Другими словами, кислород – жесткий нуклеофильный центр, а углерод – мягкий нуклеофильный центр (см. также обсуждение в гл. 10 и 17, т. 1).

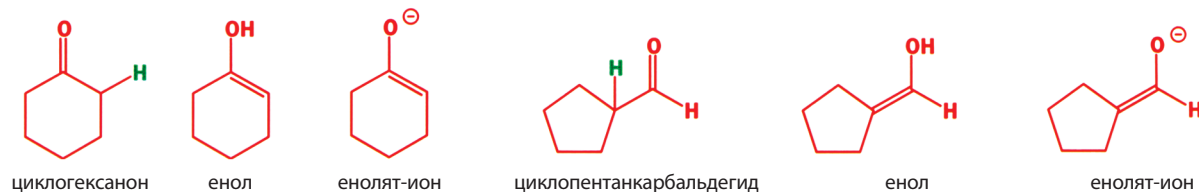


► Отметим, что при написании этого механизма нет необходимости размещать отрицательный заряд на атоме углерода. Всегда можно изображать механизмы реакций енолятов с использованием более правильной структуры окси-аниона.

Мы еще вернемся к этим реакциям в гл. 26. Далее в настоящей главе рассмотрены некоторые наиболее очевидные последствия енолизации и отдельные реакции енолятов с гетероатомными нуклеофилами.

Типы енолов и енолятов

В данном разделе атом водорода, отщепляющийся в ходе енолизации, изображается зеленым цветом. Сначала перечислим различные типы енолов и енолятов, которые можно получить из карбонильных соединений. Мы уже знаем, какие образуются енольные формы из альдегидов и кетонов с открытой цепью. Точно так же енолы и енолят-анионы образуют циклические кетоны.



Альдегид может иметь циклическую структуру только в том случае, если его карбонильная группа присоединена к циклу (т. е. находится вне его), и такие циклические альдегиды также образуют енолы и еноляты.

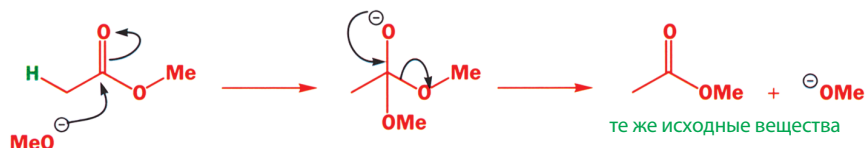
Все производные кислот также в некоторой степени способны к образованию енолов. Это практически важно для сложных эфиров, енолы и еноляты которых легко получить. Очевидно, что для енолизации в таком случае нельзя применять водный раствор кислоты или основания, так как сложные эфиры в этих условиях гидролизуются. Одно из решений состоит в использовании для получения енолят-анионов алкоголята (того

► Отметим, что сам альдегидный протон (CHO) никогда не участвует в енолизации. Попробуйте изобразить подобный процесс с помощью изогнутых стрелок, и вы убедитесь, что сделать это невозможно.

же, который входит в состав сложного эфира: MeO^- в случае метилового эфира, EtO^- в случае этилового эфира и т. д.).



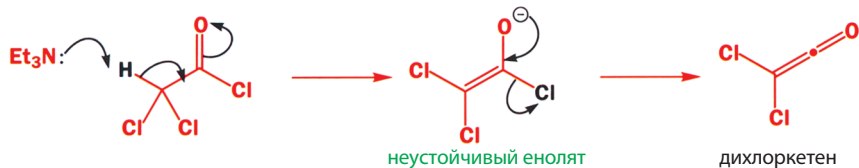
Если при этом алкоголят-ион действует на карбоксильную группу как нуклеофил, то не происходит никаких изменений, так как в результате этой реакции просто регенерируется исходный сложный эфир



Карбонильная группа принимает электроны как на стадии енолизации, так и при нуклеофильной атаке. Чем более электрофильно соединение, тем легче оно енолизуется. Поэтому ацилхлориды очень легко подвергаются енолизации. Чтобы избежать нуклеофильной атаки, нельзя использовать в качестве основания хлорид-ион, поскольку он обладает слабыми основными свойствами. В таких случаях лучше использовать какое-либо ненуклеофильное основание типа третичного амина.



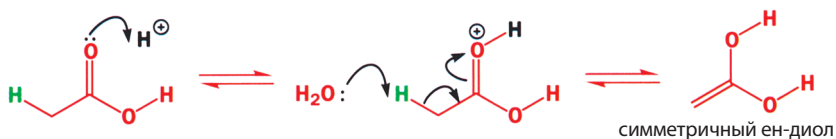
Образующийся в результате енолят неустойчив и элиминирует хлорид-ион (хорошую уходящую группу) с образованием кетена. Данная реакция служит удобным методом получения дихлоркетена из дихлор-ацетилхлорида, так как протон, который необходимо отщепить в этой реакции, сильнокислотный.



Карбоновые кислоты с трудом образуют енолаты, так как основание прежде всего отщепляет кислотный протон OH -группы. Это препятствует дальнейшим реакциям кислот с нуклеофилами.



В кислом растворе такой проблемы не существует, и образуется ен-диол. Исходная OH -группа карбоновой кислоты и новая OH -группа енола эквивалентны.

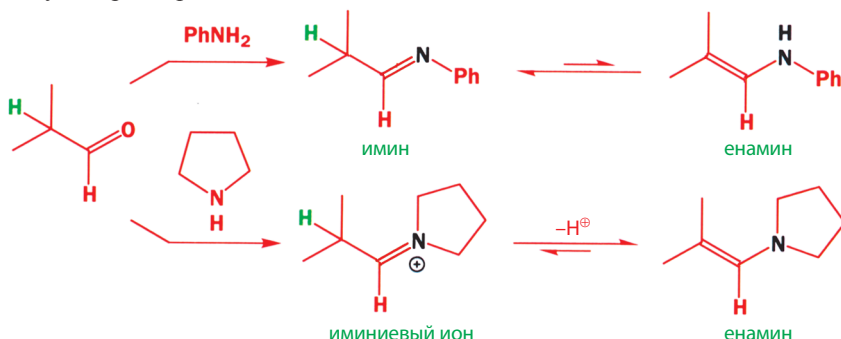


■ Это одна из реакций E1cB -элиминирования, которые обсуждались в гл. 19.

Амиды также имеют весьма кислотные протоны, хотя их кислотность не превышает, конечно, кислотности протона в карбоновых кислотах. Попытки получить енолят-ион в основных растворах приводят к отщеплению N-H-, а не C-H-протона. Из всех производных карбоновых кислот амиды наименее реакционноспособны и наименее склонны к енолизации, а их енолы и еноляты крайне редко используют в реакциях.



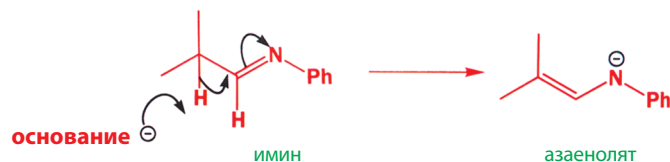
Наличие карбонильной группы вовсе не является обязательным условием протекания реакций, подобных енолизации. Имины и енамины находятся в таутомерном равновесии того же типа.



Убедитесь, что вы можете написать механизмы этих реакций: они обсуждались в гл. 14 (т. 1).

Первичные амины (здесь PhNH_2) образуют достаточно устойчивые имины, но в случае вторичных аминов (здесь показан простой циклический амин) имины сами по себе не образуются, а иминиевая соль менее устойчива, чем енамин.

Подобно тому, как енамины являются азотными аналогами енолов, азаеноляты представляют собой азотные аналоги енолят-анионов. Их получают, депротонируя енамины сильными основаниями. Свойства енаминов и азаенолятов описаны в гл. 26 и 27.



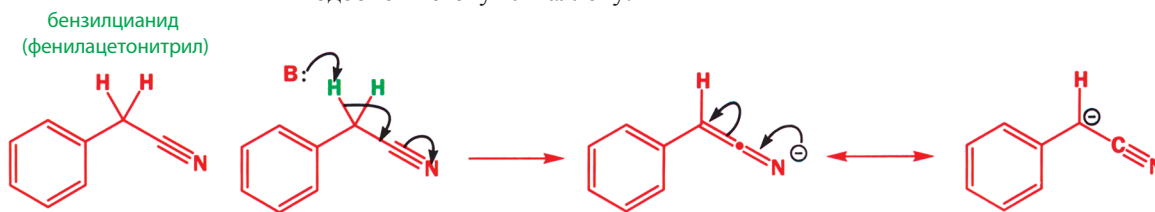
Нитроалканы образуют енолят-анионы под действием очень слабых оснований. Как и в обычной реакции енолизации, катализируемой основанием, протон отщепляется от атома углерода и образуется стабильный окси-анион.



Депротонирование нитроалканов подробно обсуждалось в гл. 8 (т. 1).

Нитрилы (цианиды) также образуют анионы, но в этом случае необходимо использовать более сильные основания, так как отрицательный заряд в основном сосредоточен на единственном атоме азота, а не на двух атомах

кислорода. Такой анион является трехатомной четырехэлектронной системой, подобной кетену или аллену.



• Условия, необходимые для енолизации

Подводя итог, можно сказать, что образовывать енолы в нейтральных или кислых растворах способны органические соединения, которые содержат в своем составе электроноакцепторную функциональную группу как минимум с одной π -связью. Эта связь должна быть соединена с насыщенным атомом углерода, имеющим как минимум один атом водорода. Многие из таких соединений также образуют еноляты в основных растворах (за исключением карбоновых кислот и первичных или вторичных амидов).

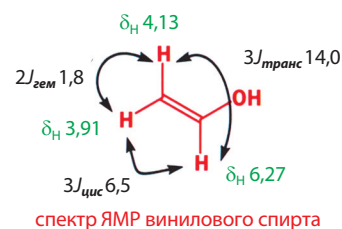
Образование енолов в растворе обычно невозможно зафиксировать (поскольку для большинства соединений содержание енола составляет одну часть на $10^4 - 10^6$). Однако некоторые соединения образуют стабильные енолы.

Стабильные енолы

Кинетически стабильные енолы

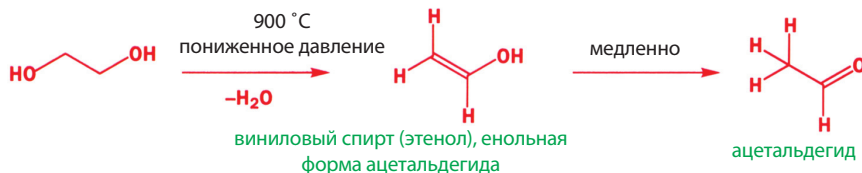
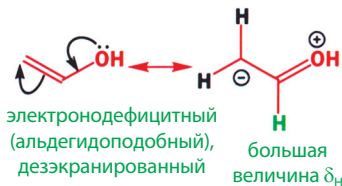
Мы установили, что обычно енолы менее стабильны, чем кето-формы соединений. Можно надеяться получить стабильный енол, если особенности строения молекулы стабилизируют енол термодинамически. Можно также попробовать выделить енол, который бы медленно превращался обратно в кето-форму; другими словами, енол может быть *кинетически* стабильным. Рассмотрим сначала этот тип устойчивых енолов.

Выше было показано, что образование енолов катализируется кислотами и основаниями. Обратная реакция – образование кетона из енола – должна, следовательно, катализироваться теми же кислотами и основаниями. Если приготовить простые енолы в отсутствие кислот или оснований, то они будут иметь значительно большее время жизни. Известный пример – получение простейшего енола (винилового спирта) нагреванием этан-1,2-диола (гликоль – антифриз) при очень высоких температурах (900 °C) при пониженном давлении. При этом отщепляется вода и образуется енол ацетальдегида. Он существует достаточное время, чтобы можно было зафиксировать его спектр ЯМР ¹H, но медленно превращается в ацетальдегид



электронообогатщенный,
экранированный

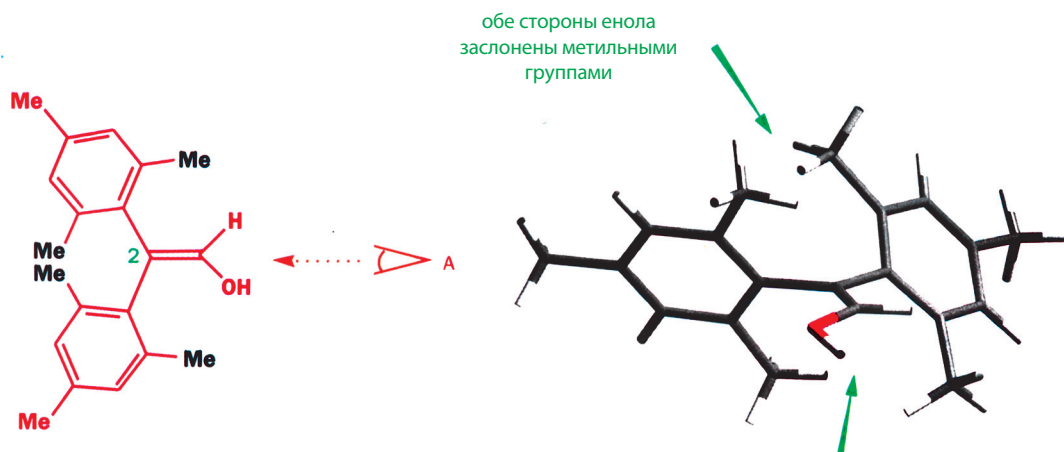
меньшая величина δ_H



Спектр полностью согласуется со структурой енола. Протон при двойной связи, ближайший к ОН-группе, дезэкранирован, а два протона при двойной связи при другом атоме углерода экранированы, как и следует ожидать, исходя из распределения электронной плотности связи C=C, соединенной с ОН-группой.

Константы спин-спинового взаимодействия протонов при двойной связи также имеют ожидаемые величины: *транс*-КССВ имеет большее значение (14,0 Гц), а *цис*-константа – меньшее (6,5 Гц). Геминальная КССВ очень мала, что обычно для группы CH₂ при двойной связи.

Другие енолы устойчивы, если атом углерода в них не доступен для атаки протоном. Например, в приведенном ниже соединении он сильно экранирован двумя замещенными бензольными кольцами.



Енол должен протонироваться по C-2 с образованием альдегида, но это невозможно, поскольку два бензольных кольца повернуты относительно плоскости двойной связи в результате взаимодействия *орто*-метильных групп. Если смотреть на молекулу вдоль двойной связи, видно, что каждая из ее сторон блокирована одной из *орто*-метильных групп, и кислота не может подойти достаточно близко, чтобы осуществить протонирование.

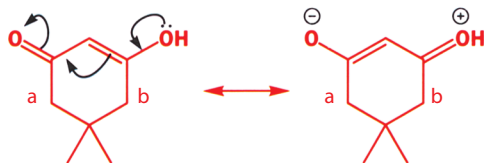
Енолы 1,3-дикарбонильных соединений: термодинамически стабильные енолы

В начале этой главы мы рассмотрели димедон – соединение, которое содержит в растворе ~33 % енола. Но это только один из представителей класса 1,3-дикарбонильных соединений (также называемых β-дикарбонильными соединениями); все они содержат значительное количество енола и даже могут быть полностью енолизированы в полярных растворителях.



Теперь необходимо понять, почему эти енолы так устойчивы. Основная причина состоит в уникальном расположении (1,3) двух функциональных групп, приводящем к тому, что енол оказывается сопряженным, подобно тому как это происходит в карбоновых кислотах.

Делокализация в енольной форме димедона

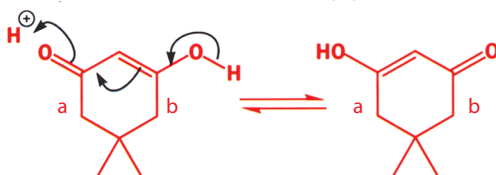


Делокализация в карбоновой кислоте

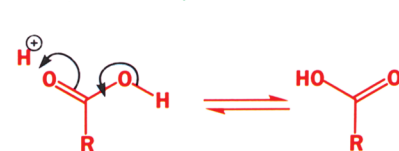


Заметили ли вы при рассмотрении спектра ЯМР димедона (с. 103), что две CH_2 -группы цикла в нем дают один сигнал, хотя в структурной формуле они отличаются (a и b) и делокализация, которую мы только что рассмотрели, не делает их одинаковыми? Это означает, что енол находится в быстром равновесии с другим идентичным енолом. Это уже *не* делокализация, а **таутомерное равновесие**, поскольку происходит перемещение протона.

Равновесие енольных форм димедона

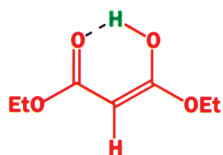
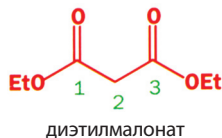


Равновесие в карбоновых кислотах



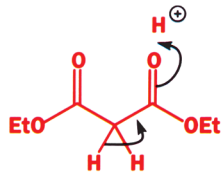
Как и в предыдущем случае, ситуация с енолами очень напоминает ситуацию с карбоновыми кислотами. Два енола очень быстро превращаются один в другой в CDCl_3 , но взаимопревращение енольной и keto-форм настолько медленное, что в спектре ЯМР мы наблюдаем обе формы. Если бы это взаимопревращение с keto-формой было быстрым, то наблюдался бы усредненный во времени спектр. В CD_3OD в качестве растворителя в спектрах ЯМР ^{13}C и ^1H наблюдаются только сигналы енольной формы. По-видимому, ее стабильность увеличивается за счет образования водородной связи.

Другие 1,3-дикарбонильные соединения также существуют в значительной степени в енольной форме. В некоторых случаях имеется дополнительный стабилизирующий фактор – внутримолекулярная водородная связь. Диэтилмалонат (диэтилпропандиоат) образует симметричный енол, стабилизированный сопряжением. Эта енольная форма стабилизируется также образованием очень выгодной внутримолекулярной водородной связи с образованием шестичленного цикла.

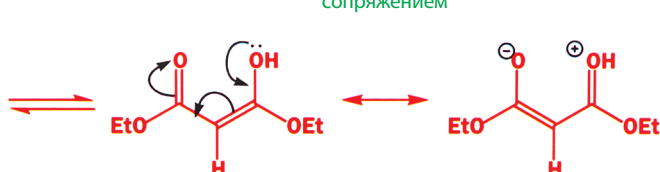


енольная форма диэтилмалоната, стабилизированная внутримолекулярной водородной связью

Енолизация



енольная форма диэтилмалоната, стабилизированная сопряжением



Это делает возможным взаимопревращение двух идентичных енольных структур путем переноса протона, т. е. таутомерию.

Таутомерия енольных форм диэтилмалоната

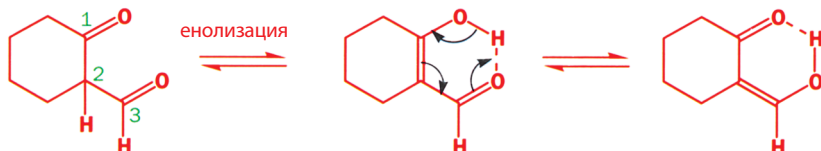


■ Образование такой водородной связи невозможно в димедоне.

1,3-Дикарбонильные соединения не обязательно симметричны. Если они несимметричны, две различные енольные формы будут превращаться друг в друга путем переноса протона. Приведем в качестве примера циклический кетоальдегид. Он существует в виде равновесной смеси двух быстро превращающихся друг в друга енолов. Относительное содержание трех возможных форм может быть определено по данным ЯМР и составляет 0 % кетоальдегида, 76 % первого енола и 24 % второго енола.

1,3-дикарбонильное
соединение
(кетоальдегид)

два различных енола, находящиеся
в быстром таутомерном равновесии



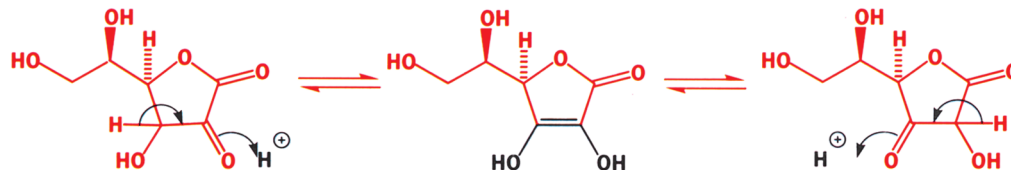
Еще раз подчеркнем различие между **таутомерией**, при которой происходит перенос протона внутри молекулы, а между структурами ставится знак *равновесия*, и **делокализацией** (сопряжением), когда «перемещаются» только электроны (конечно, на деле никакого перемещения не происходит), а между двумя структурами изображается *двухсторонняя* стрелка, поскольку эти структуры являются только двумя способами изображения одной и той же структуры.

Енолы встречаются и в природе. Витамин С имеет в своем составе пятичленный цикл, содержащий две карбонильные группы, но обычно существующий в виде высокосопределенного енола.

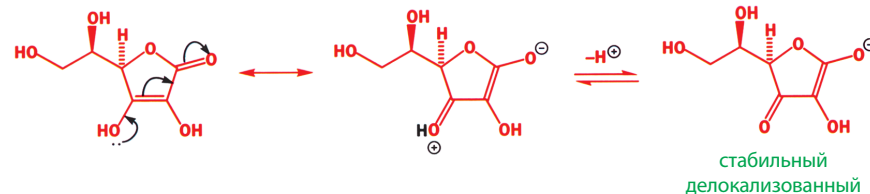
одна из нестабильных
кето-форм

стабильная енольная
форма витамина С

другая нестабильная
кето-форма

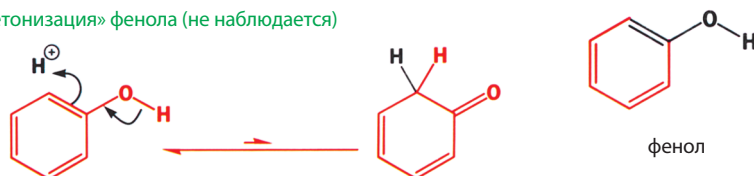


Этот енол стабилен за счет делокализации. Мы можем изобразить делокализацию и объяснить, почему витамин С называется также аскорбиновой кислотой. Изображенный черным цветом енольный протон является кислотным, поскольку в образующемся анионе заряд делокализован по 1,3-дикарбонильной системе.



Предельным случаем стабильных енолов должны быть Ph-енолы (ароматические спирты или фенолы), в которых сохранение ароматичности намного превосходит слабое энергетическое преимущество связи C=O по сравнению со связью C=C. Они существуют исключительно в форме фенолов.

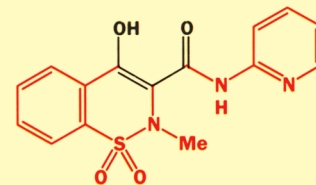
«кетонизация» фенола (не наблюдается)



Однако в гл. 22 вы узнаете, что интермедиаты с «кето»-структурой все же образуются в реакциях с участием бензольного цикла фенолов. Подобно аскорбиновой кислоте, фенол также является кислотой (pK_a 10) и используется под названием карболовой кислоты.

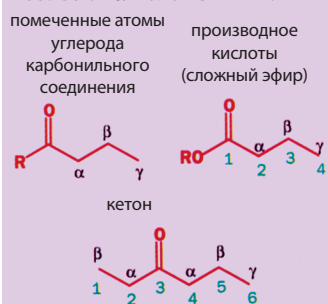
Стабильные енолы

Препарат фелдин фирмы Pfizer, обладающий противовоспалительным действием и используемый при лечении артрита, представляет собой стабильный енол 1,3-дикарбонильного соединения. Он также содержит в своей структуре амидную и сульфамидную группы, но мы отмечаем в нем только енольную часть.



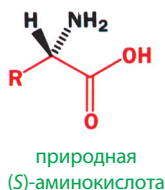
Пироксикам (фелдин) – средство для лечения артритов

При обсуждении карбонильных соединений для обозначения положения в углеродной цепи относительно карбонильной группы использовались греческие буквы α , β , γ и т. д. Конечно, если соединение является альдегидом или производным карбоновой кислоты, то можно пользоваться цифрами; при этом карбонильная группа обычно является С-1, но в случае кетонов это не всегда так. Удобно иметь общий способ обозначения положений, по которым может протекать енолизация, и их называют α -положениями.



Положение, способное к енолизации, всегда будет обозначаться α , даже если таких положений два, как это бывает в случае несимметричного диалкилкетона; по простой номенклатуре ИЮПАК этот атом углерода может иметь любой номер, например С-2 и С-4 в приведенном примере.

Плоская молекула должна иметь плоскость симметрии.

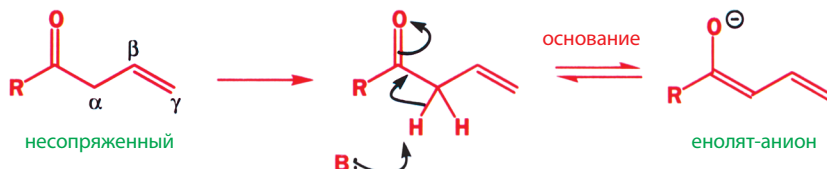


Отметим использование обозначения α : аминогруппа находится в α -положении относительно карбоксильной группы.

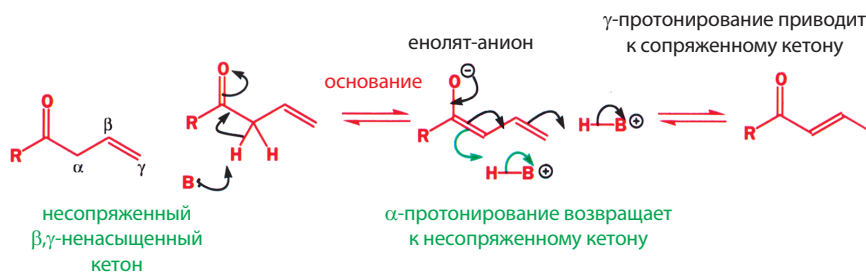
Последствия енолизации

Ненасыщенные карбонильные соединения предпочитают быть сопряженными

Непредельные карбонильные соединения трудно хранить, поскольку их двойная связь склонна перемещаться в сопряженное с карбонильной группой положение в присутствии следов кислот или оснований. Интермедиатом является, конечно, енол в кислом растворе или енолят-ион – в основном.



Протонирование α -положения снова превращает молекулу в несoпряженный кетон, но протонирование γ -положения приводит к образованию более стабильного сопряженного изомера. Все реакции являются равновесными, так что сопряженный изомер постепенно накапливается в смеси.



Рацемизация

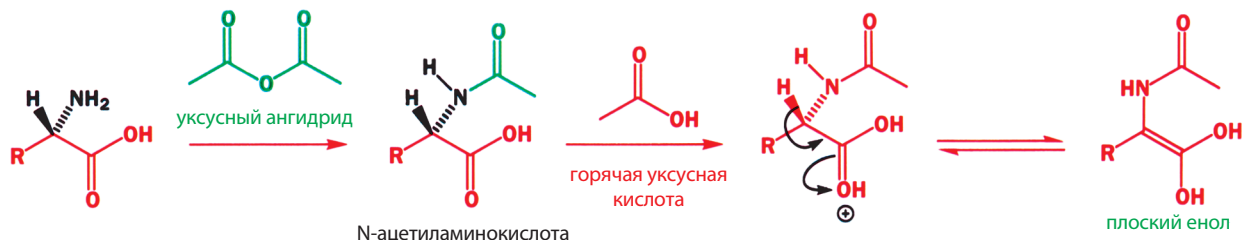
Любые асимметрические центры, соседние с карбонильной группой, неустойчивы, поскольку енолизация разрушает их. Можно совершить безрассудный поступок и попробовать получить оптически активный β -кетозфир, имеющий единственный асимметрический центр на углеродном атоме между двумя карбонильными группами.



Хотя кетозфир хирален, енол – плоский и не может быть хиральным. Две формы находятся в быстром равновесии, поэтому оптическая активность будет быстро исчезать.

Соединения, в которых одна карбонильная группа находится при асимметрическом центре, все же при определенных условиях могут быть получены. α -Аминокислоты, составные части белков, – хороший тому пример. Они очень стабильны и не рацемизируются в водных растворах кислот и оснований. В основных средах они существуют в виде карбоксилат-анионов, которые не енолизуются по причинам, обсуждавшимся выше. Енолизация в кислотах предотвращается NH_3^+ -группой, которая ингибирует второе протонирование, необходимое для образования енола.

Аминокислоты могут быть превращены в N-ацетилпроизводные действием уксусного ангидрида. Такие N-ацетиламиды могут рацемизоваться при перекристаллизации из горячей уксусной кислоты, несомненно, за счет енолизации. Амидогруппа не обладает основными свойствами и не протонируется в кислоте. Поэтому протонирование карбонильной группы, а следовательно, енолизация, становится возможной.



Пусть вам в голову пришла сумасшедшая идея рацемизовать аминокислоту. Предположим, например, что вы получили чистую (*S*)-аминокислоту расщеплением стереоизомеров. Половина вашего исходного соединения осталась в виде ненужного (*R*)-энантиомера, и вы не хотите его выбрасывать. Если провести рацемизацию ненужного изомера, то можно затем вернуться к стадии расщепления и таким образом превратить половину его в (*S*)-изомер. Затем можно повторить процедуру рацемизации еще раз.

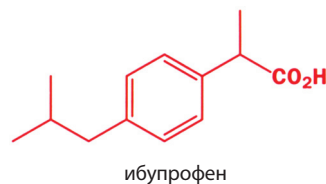
Рацемизация некоторых соединений может протекать в организме человека. Оболочки бактериальных клеток построены частично из «неприродных» (*R*)-аминокислот, которые наш организм не может усваивать. В организме такие аминокислоты рацемизуются под действием специальных ферментов по механизму енолизации (равновесие типа имин – енамин, см. с. 111).

Существует важная группа анальгетиков (обезболивающих препаратов), например ибупрофен, имеющих в своем составе фрагмент арилпропионовой кислоты. Ибупрофен продается под маркой «нурофен» или Бруфен как средство от головной боли. Только один из энантиомеров обладает обезболивающим действием, однако препарат, продаваемый в аптеках, представляет собой рацемат. В организме человека остаток рацемизуется путем енолизации.



■ **Расщепление**, т. е. разделение энантиомеров путем образования диастереомеров с оптически активными расщепляющими агентами, мы обсуждали в гл. 16 (т. 1).

■ Эта реакция подробно рассмотрена в гл. 50 (т. 3).



Реакции, протекающие с промежуточным образованием енолов и енолятов

Мы уже видели, что обмен водорода на дейтерий, перемещение двойных связей в сопряженное положение и рацемизация могут протекать через промежуточное образование енолов или енолятов. Теперь рассмотрим некоторые реакции такого типа, приводящие к значительным изменениям в структуре карбонильных соединений.

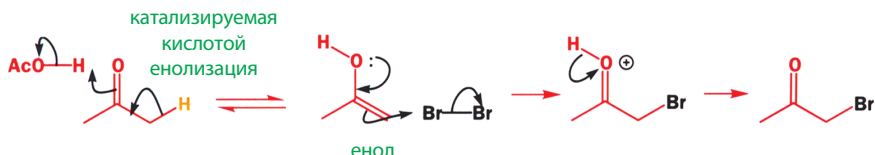
Галогенирование

Карбонильные соединения можно галогенировать по α-положению действием галогена [например, брома (Br_2)] в кислых или основных растворах.

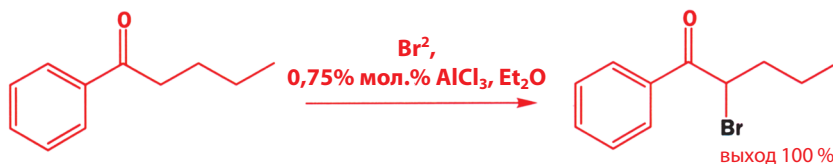
Рассмотрим сначала реакцию, катализируемую кислотой, как более простую. Кетоны обычно нацело бромруются при использовании в качестве растворителя уксусной кислоты.



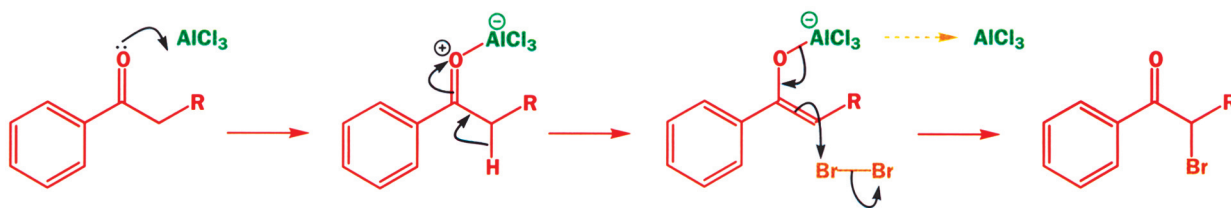
Сначала протекает катализируемая кислотой енолизация, а затем электрофильная молекула брома атакует нуклеофильный атом углерода енола. Стрелки на схеме показывают, почему атакуется исключительно этот углерод.



Отметим, что кислотный катализатор регенерируется в конце реакции. Реакция не обязательно должна протекать в кислотном растворителе или в протонной кислоте. Кислоты Льюиса также прекрасно катализируют бромирование кетонов. В этом примере несимметричный кетон превращается в бромкетон со 100 %-ным выходом при катализе AlCl_3 в эфире в качестве растворителя.

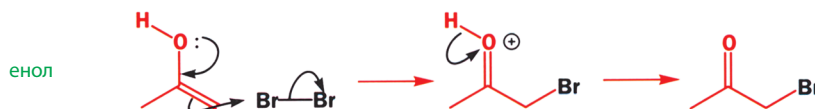


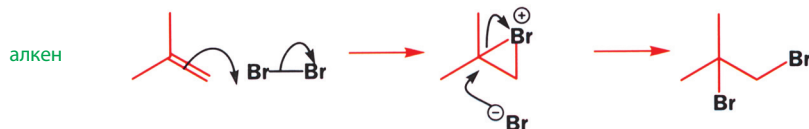
Бромирование протекает исключительно по одному положению молекулы. Оно не затрагивает бензольное кольцо, которое, как вы увидите в гл. 22, могло бы легко бромироваться в этих условиях, и какие-либо другие атомы алифатической боковой цепи. Причина в том, что только при отщеплении протона из α -положения может образовываться енол, а енол более реакционноспособен по отношению к бром, чем ароматическое кольцо.



Между этими механизмами существует небольшое различие. В предыдущем механизме мы использовали неподеленную электронную пару атома кислорода для содействия атаке брома, и затем кислотный катализатор регенерировался на отдельной стадии. Здесь мы изобразили отщепление AlCl_3 в момент атаки Br_2 . Это отличие незначительно, и механизм можно изображать любым способом. Конечно, стадии реакции во втором случае точно такие же, как и в первом.

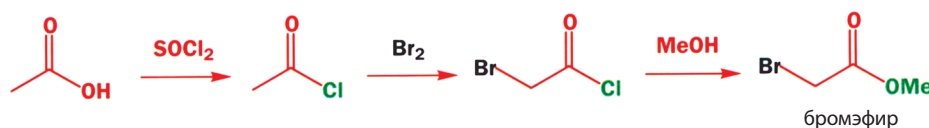
Эти механизмы могут напомнить вам механизм бромирования алкенов (с. 78) за исключением того, что в данных реакциях атака брома направляется неподеленной электронной парой атома кислорода. Кроме того, в отличие от бромирования простых алкенов продукт рассматриваемых реакций не является бромониевым ионом (который может подвергаться последующим реакциям). Интермедиат теряет протон (или кислоту Льюиса), образуя кетон.



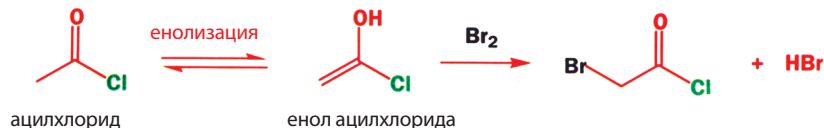


Енолы более нуклефильны, чем простые алкены: энергия их ВЗМО повышена за счет взаимодействия с неподеленными электронными парами кислорода подобно энергии ВЗМО енолят-аниона, обсуждавшейся на с. 108.

Бромирование обычно проводят не для самих кислот, а превращают их в α -ацилбромиды или α -ацилхлориды, которые без выделения дают бромацилгалогениды через стадию образования енола. Для получения галогенангидридов можно использовать реакцию кислоты со смесью красного фосфора и брома в качестве отдельной стадии, но обычно предпочитают одностадийный процесс, и синтез проводят без выделения промежуточно образующихся RCOBr . Вышесказанное суммировано на следующей схеме:

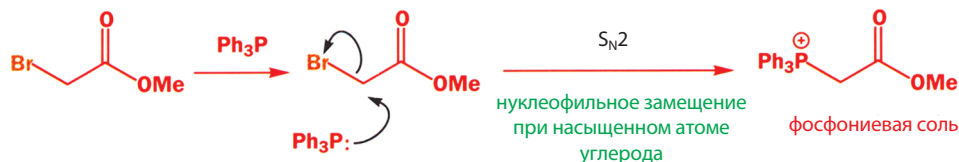


Образование ацилхлорида в реакции с SOCl_2 и превращение α -бромацилхлорида в бромэфир при обработке MeOH – это простые реакции нуклеофильного замещения при карбонильной группе, аналогичные синтезам сложных эфиров из ацилхлоридов, рассмотренным в гл. 12. Промежуточная стадия (бромирование легко енолизируемого ацилхлорида) – типичная реакция бромирования енола.



■ Жесткие и мягкие нуклеофилы в реакциях замещения обсуждались в гл. 17 (т. 1).

В реакции бромацилхлорида с метанолом атака спирта происходит по карбонильной группе, поскольку кислородсодержащие нуклеофилы являются «жесткими» (реакция контролируется взаимодействием зарядов). Если вы хотите заместить атом брома в α -положении, то необходимо использовать какой-нибудь «мягкий» нуклеофил (реакции с которым контролируются орбитальным взаимодействием). Практически важным из них является трифенилфосфин (Ph_3P). В реакции с бромацилхлоридом он образует фосфониевую соль, которая используется в реакциях Виттига (см. гл. 31).



Галогенирование, катализируемое основанием

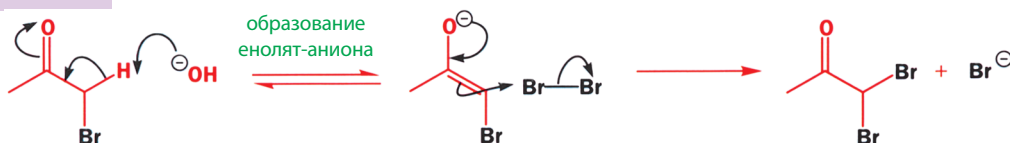
Это более сложная реакция, поскольку обычно она не останавливается на введении одного атома галогена. Рассмотрим снова реакцию бромирования ацетона, но на этот раз в щелочной среде. Первой стадией процесса также будет катализируемая основанием енолизация, но в данном случае образуется енолят-ион, а не енол.

Енолят-ион может атаковаться молекулой брома практически так же, как бромом атакуется енол. Енолят, конечно, значительно более реакционноспособен, чем енол (в еноляте имеется отрицательный заряд).

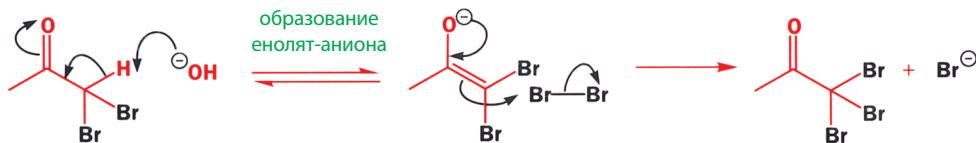


Отметим, что гидроксид-ион не регенерируется в этой реакции: бромид-ион не является основным и не реагирует с водой с регенерацией гидроксид-иона (гл. 8, т. 1). Поэтому необходимо использовать эквивалентное количество гидроксид-иона.

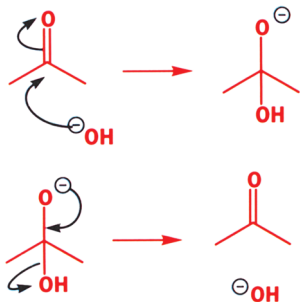
Но реакция на этом не заканчивается. Ее первой стадией было отщепление протона, а протон между карбонильной группой и атомом брома в продукте более кислотный, чем протон в α -положении исходного ацетона, поскольку атом брома является акцептором электронов. Бромацетон образует енолят быстрее, чем ацетон.



В результате образуется дибромацетон. Теперь мы имеем протон между карбонильной группой и двумя атомами брома. Он еще более кислотный, и поэтому новый енолят образуется еще быстрее. Первым продуктом, который можно зафиксировать в сколько-нибудь значительном количестве, оказывается трибромацетон.

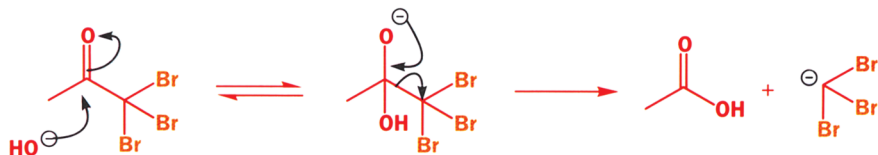


Но даже на этом реакция не заканчивается. Чтобы увидеть, почему так происходит, вернемся немного назад. Вы можете спросить себя: «А почему гидроксид-ион, будучи нуклеофилом, не атакует карбонильную группу?» Это общий вопрос, который всегда может возникнуть при рассмотрении катализируемой основанием енолизации. На самом деле такая атака происходит. В результате реакции, приведенной на полях, образуется тетраэдрический интермедиат.



Что может произойти дальше? Тетраэдрический интермедиат превратится снова в карбонильное соединение путем отщепления наилучшей уходящей группы. В гл. 12 (т. 1) мы установили, что это обычно группа с наименьшим pK_{aH} . Но Me^- никогда не бывает уходящей группой ($pK_{\text{aH}} > 48$). Так что единственной возможной уходящей группой является гидроксид-ион ($pK_{\text{aH}} = 15,7$), что эквивалентно протеканию обратной реакции с регенерацией исходных соединений.

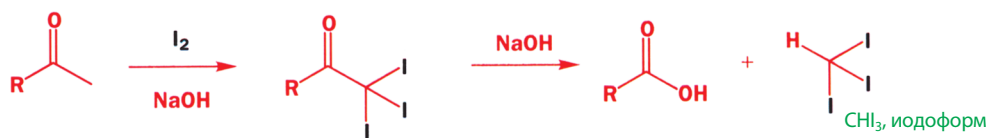
Эта ситуация сохраняется до тех пор, пока мы не получим трибромкетон. В гл. 8 вы видели, что величина $pK_{\text{a}} \text{CHBr}_3$ равна 9; вследствие чего анион CBr_3^- является лучшей уходящей группой, чем гидроксид, так как карбанион стабилизирован тремя атомами брома. Поэтому происходит следующая реакция:



Между полученными продуктами происходит перенос протона, и образуются истинные продукты реакции – анион карбоновой кислоты и трибромметан (CHBr_3).



Аналогичная реакция происходит и с иодом. Процесс можно представить, используя общее обозначение для структуры карбонильного соединения с метильной группой при $\text{C}=\text{O}$. Наличие метильной группы необходимо, так как для стабилизации карбаниона в уходящей группе необходимы три атома галогена.



Эту реакцию часто называют иодоформной реакцией. Иодоформ – старое название трийодметана (по аналогии с названием хлороформ для трихлорметана). Это один из редких примеров реакции нуклеофильного замещения при карбонильной группе, приводящей к разрыву связи $\text{C}-\text{C}$.

• Преимущество галогенирования, катализируемого кислотой

Галогенирование карбонильных соединений следует проводить в растворах кислот. Попытки галогенирования в основном растворе приводят к замещению нескольких атомов водорода и разрыву связи $\text{C}-\text{C}$.

Почему лучше использовать катализируемое кислотой галогенирование?

Причина, по которой галогенирование в основном растворе протекает до тех пор, пока все α -водородные атомы не будут замещены, ясна: каждый дополнительный атом галогена делает α -протон(ы) более кислотным и облегчает енолизацию. Но почему катализируемое кислотой галогенирование останавливается после введения

одного атома галогена? Точнее говоря, оно *может быть остановлено* после введения одного атома галогена, если использовать в реакции только один эквивалент галогена. Если использовать большее количество галогена, катализируемое кислотой галогенирование будет продолжаться.



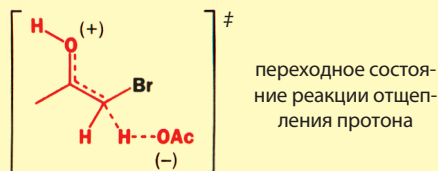
Но второй атом галогена, если он присоединяется, то присоединяется с другой стороны карбонильной группы. Это означает, что второе галогенирование происходит медленнее первого. Это и понятно, поскольку, во-первых, большинство интермедиатов этой реакции

положительно заряжены, а следовательно, дестабилизируются галогеном. Бромкетон менее основен, чем ацетон, так что образуется меньше протонированной реакционноспособной формы. Это замедляет любую последующую электрофильную атаку.



Вторая стадия определяет скорость, а присутствие атома брома в α -положении замедляет эту стадию еще сильнее: если протон может отщепиться от второго α -положения, при котором еще нет атома брома, то он оттуда и отщепляется.

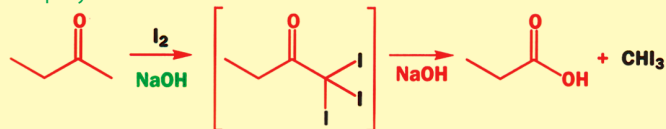
Переходное состояние реакции отщепления протона показывается, почему наличие брома замедляет эту стадию. Фрагмент молекулы, ближайший к атому брома, оказывается положительно заряженным.



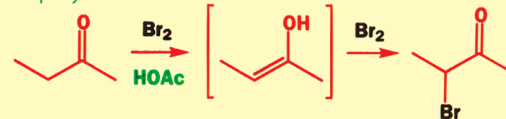
Можно привести еще одно доказательство справедливости такого объяснения. Галогенирование несимметричных диалкилкетонов приводит к разным продуктам в кислоте и в основании. В основных средах галогенирование протекает преимущественно по метильной группе, т. е. по наименее замещенной стороне. В противоположность этому в кислых растворах галогенированию подвергается наиболее замещенная сторона карбонильной группы. Аلكильные группы

имеют электронный эффект, противоположный эффекту атома брома, – они стабилизируют положительный заряд. Поэтому реакция енола с образованием положительно заряженного переходного состояния протекает быстрее по более замещенному положению. Енолаты, напротив, реагируют с образованием отрицательно заряженных переходных состояний, и поэтому реакции протекают быстрее по наименее замещенному атому углерода.

Галогенирование
в присутствии основания

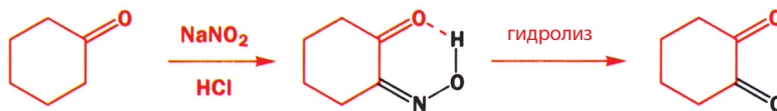


Галогенирование
в присутствии кислоты



Нитрозирование енолов

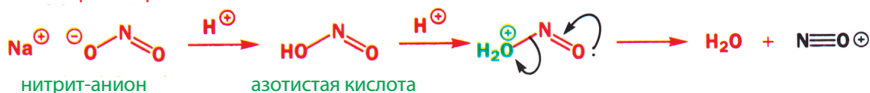
Теперь рассмотрим реакции, в которых электрофильным атомом является азот; они иллюстрируют реакционную способность енолов и напоминают о том, что таутомерия возможна и для других функциональных групп помимо карбонильной. Предположим, вы имеете монокарбонильное соединение и хотите ввести вторую карбонильную группу в соседнее положение к первой. Один из возможных способов следующий:



α -дикетон или 1,2-дикетон

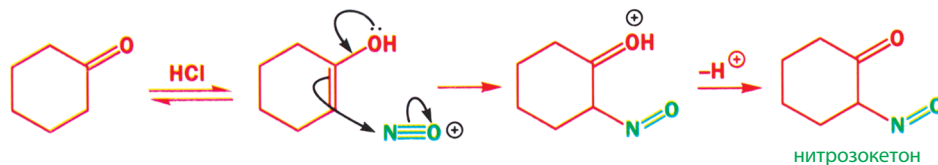
Первая стадия включает образование слабой азотистой кислоты (HNO_2 или, что удобнее для дальнейшего обсуждения, HONO) из натриевой соли и сильной кислоты HCl . Азотистая кислота протонируется и затем отщепляет воду, образуя реакционноспособную частицу NO^+ .

нитрит натрия



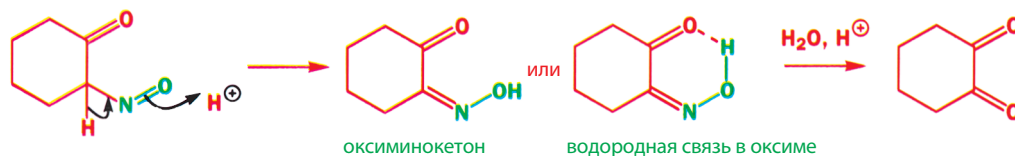
Функциональная группа —N=O – нитрозо-группа – новая для вас.

Электрофильным центром этого двухатомного катиона, изоэлектронного монооксиду углерода, является атом азота, который атакует енол кетона с образованием нестабильного нитрозосоединения.

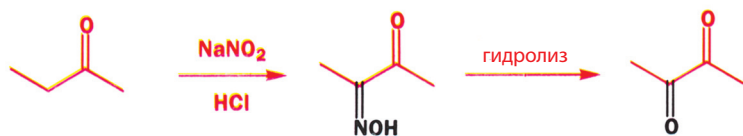


Нитрозосоединение неустойчиво, поскольку может таутомеризоваться с переносом протона от атома углерода к атому кислорода нитрозогруппы. Этот процесс в точности подобен енолизации, за исключением того, что вместо группы $C=O$ в нем участвует группа $N=O$. При этом получается известная вам по гл. 14 функциональная группа – оксимная, представляющая собой стабильный «енол». Вторая формула показывает образование внутримолекулярной водородной связи между группой $O-H$ оксима и карбонильной группой кетона. Гидролиз оксима приводит к образованию второй кетогруппы.

Гидролиз иминов (и, следовательно, оксимов) рассматривался в гл. 14 (т. 1).



При использовании несимметричного кетона реакция протекает по более замещенной стороне карбонильной группы по той же причине, по какой катализируемое кислотой бромирование енола приводит к наиболее замещенному α -бромкарбонильному соединению (см. с. 121).



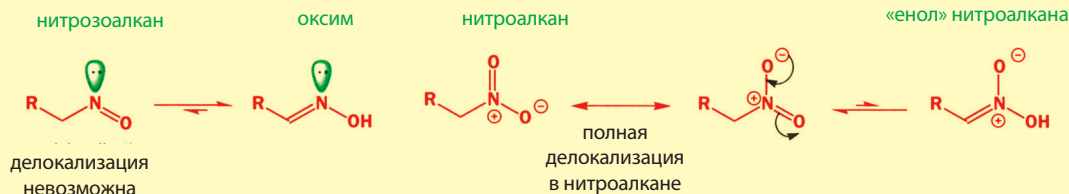
Прежде чем перейти к рассмотрению других реакций, сделаем вывод на основании изучения реакций енолов и енолятов с Br_2 и NO^+ .

- Енолы и еноляты обычно реагируют с электрофилами по атому углерода.

Нитрозогруппа

Нитро- и нитрозогруппы отличаются друг от друга степенью окисления и типом сопряженной системы. Нитрозогруппа содержит тригональный трехвалентный атом азота, неподеленная пара электронов которого лежит в плоскости кратной связи и не может быть делокализована. Намного более стабиль-

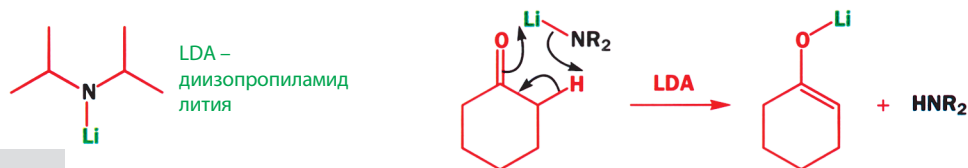
ная нитрогруппа содержит тригональный N^+ , неподеленная пара электронов при котором отсутствует, и в ней возможна делокализация. Обе группы способны образовывать енолы, но равновесие реакций енолизации для них смещено в противоположные стороны.



Устойчивые эквиваленты енолят-анионов

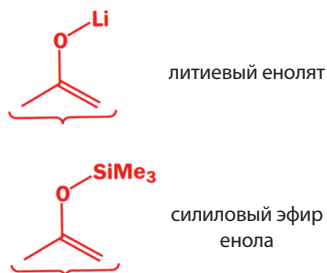
Большинство карбонильных соединений даже при действии безусловно сильных оснований, таких как гидроксид- или алколюлят-анионы, превращается в еноляты только в очень незначительной степени. Типичные pK_a протона, соседнего с карбонильной группой, составляют 20–25, тогда как pK_a метилат-аниона – около 16, поэтому можно надеяться получить только одну молекулу енолята на 10^4 молекул карбонильного соединения. При действии более сильных оснований ситуация изменяется, и из карбонильных соединений количественно образуются еноляты. Это очень важный результат, на котором основан весь материал, излагаемый в гл. 26 и 27. Чаще всего в качестве такого

сильного основания используют диизопропиламид лития (LDA, Lithium Diisopropyl Amide).



■ Мы уже встречали LDA в гл. 19 в качестве катализатора реакций элиминирования (с. 65), но ни одно из других применений этого основания не сравнится по важности с тем, которое обсуждается здесь, а именно: применение LDA для получения литиевых енолятов.

► Никогда не пытайтесь использовать BuLi для депротонирования карбонильных соединений! BuLi всегда присоединяется к карбонильной группе как нуклеофил.

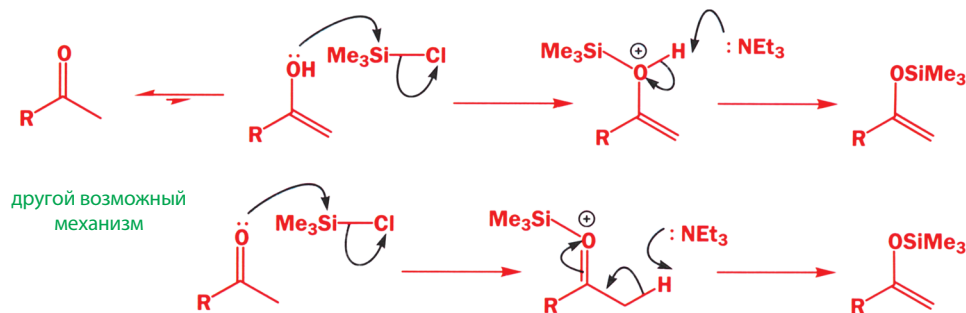


■ Триметилсилильную группу иногда обозначают аббревиатурой TMS, но в данной книге мы этого делать не будем.

Диизопропиламид лития имеет большой объем, поэтому он не атакует как нуклеофил карбонильную группу, а вступает в реакцию как основание – pK_a диизопропиламина около 35. Это достаточно сильное основание, чтобы депротонировать любое карбонильное соединение. Литиевый енолят устойчив только при низкой температуре ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$), но и в этих условиях достаточно реакционноспособен для практического использования. Литиевые еноляты чаще всего применяются в химической практике как стабильные эквиваленты енолятов.

Второй по значимости после литиевых енолятов стабильный синтетический эквивалент енола – силиловый эфир енола. Кремний менее электроположителен, чем литий, и силиловые эфиры енолов более устойчивы, но менее реакционноспособны, чем литиевые еноляты. Их можно получить, обрабатывая еноляты кремнийсодержащими электрофилами. Кремниевые электрофилы однозначно реагируют с енолятами по атому кислорода, так как, во-первых, они являются жесткими (см. т. 1, с. 333), и, во-вторых, при этом образуется прочная связь Si–O. Обычно используемым кремнийсодержащим электрофилом является триметилсилилхлорид (Me_3SiCl), производимый в промышленном масштабе и применяемый для получения тетраметилсилана (Me_4Si), который используется в качестве стандарта в спектроскопии ЯМР.

Связь кремний–кислород такая прочная, что кремниевый электрофил реагирует с карбонильными соединениями по кислороду даже в отсутствие сильного основания, образуя енолят: реакция, вероятно, происходит с енолом, имеющимся в небольшом количестве в нейтральном растворе, и оказывается достаточно добавления слабого основания (Et_3N) для отщепления протона от продукта. Альтернативным объяснением механизма реакции является предположение, что кремний сначала реагирует по атому кислорода, а основание сразу после этого превращает оксониевый ион в силиловый эфир енола. Оба механизма приведены ниже, и любой из них может быть верным. Это один из двух лучших способов превращения очень слабо енолизируемых карбонильных соединений в стабильные енолы.

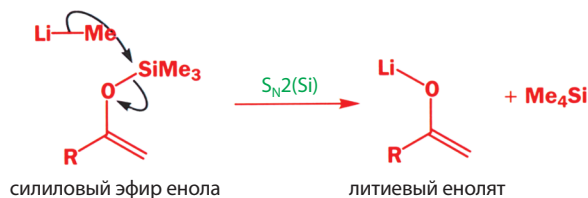


Силиловые эфиры енолов можно также получить из литиевых енолятов при обработке их триметилсилилхлоридом.



■ Хотя мы пока не обсуждали подробно эту реакцию, силиловые эфиры уже встречались вам в гл. 10 (т. 1), где было показано, что при добавлении Me_3SiCl выходы в реакциях присоединения купратов к ненасыщенным карбонильным соединениям существенно повышаются.

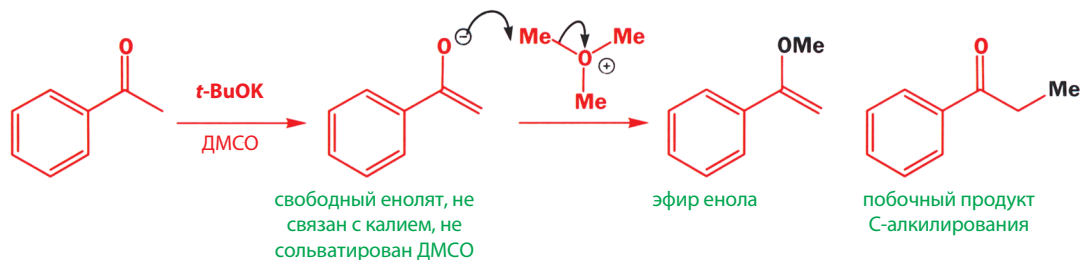
Иногда используют обратную последовательность реакций: получают литиевый енолят из силилового эфира енола. Это можно сделать, используя метиллитий, под действием которого происходит нуклеофильное замещение у атома кремния и образуются литиевый енолят и тетраметилсилан. Причина, по которой бывает нужно провести это кажущееся бессмысленным превращение, станет ясна в гл. 26 и 27.



Далее в этой книге мы вернемся к силиловым эфирам енолов и литиевым енолятам, но в данный момент вы должны просто понять, что некоторые производные енолов настолько стабильны, что их можно выделить. Это важно, поскольку дает возможность при проведении реакции, не довольствуясь низкими равновесными концентрациями енола или енолята, получить затем устойчивые производные енолятов с количественным выходом и использовать их на отдельной стадии синтеза.

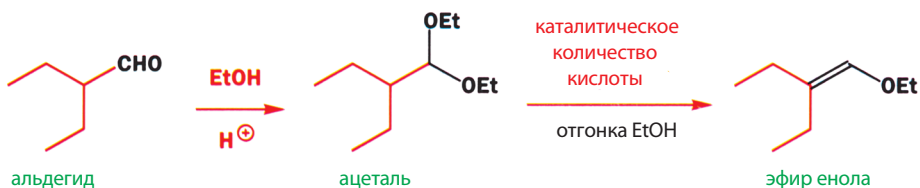
Реакции енолов и енолятов по атому кислорода: получение простых эфиров енолов

Вы уже знаете, как легко можно получить силиловые эфиры енолов. Но, поскольку в енолят-ионе большая часть отрицательного заряда сосредоточена на атоме кислорода, можно получить и обычные простые эфиры енолов. Однако для этого необходимы жесткие условия. Обычно енол и енолят-ион предпочитают реагировать с алкильными электрофилами по атому углерода, как вы увидите в гл. 26. Если енолят-ион получен действием на карбонильное соединение *трет*-бутилата калия в полярном апротонном растворителе (например, диметилсульфоксиде, ДМСО), который не может сольватировать анионный центр на атоме кислорода, и этот енолят вводят в реакцию с диметилсульфатом или триметилоксониевым ионом (мощными метилирующими агентами, которые лучше всего реагируют с заряженными атомами), то простой эфир енола все же образуется. Ион Me_3O^+ входит в состав стабильного (хотя и реакционноспособного) соединения тетрафторобората триметилксона,



или так называемой соли Меервейна ($\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$). Это соединение, а также диметилсульфат (Me_2SO_4) являются жесткими электрофилами, содержащими сильно поляризованные связи C–O, и поэтому реагируют по жесткому атому O, а не по мягкому атому C.

В этой реакции образуется около 60–70 % эфира енола, а остаток в основном состоит из продукта C-алкилирования. Более надежным методом получения эфиров енолов является катализируемое кислотой разложение ацеталей в условиях полного отсутствия воды. Один из примеров такой реакции приведен ниже:



Гидролиз ацеталей обсуждался в гл. 14 (т. 1).

Реакция начинается так же, как и гидролиз ацетала, но поскольку здесь нет воды для продолжения гидролиза, вместо этого отщепляется протон. Другими словами, в отсутствие подходящего нуклеофила для осуществления $\text{S}_{\text{N}}1$ -замещения происходит E1-элиминирование.



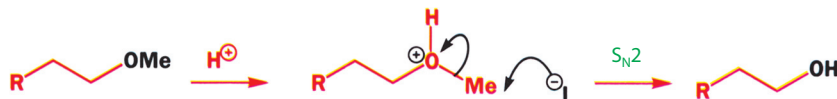
Такие эфиры енолов, конечно, неустойчивы, нацело гидролизуются в присутствии кислот (см. следующий раздел) и не находят такого широкого применения, как силиловые эфиры енолов. Далее мы рассмотрим реакции как алкиловых, так и силиловых эфиров енолов.

Реакции простых эфиров енолов

Гидролиз эфиров енолов

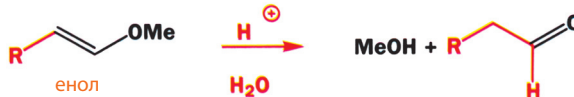
Енолы содержат OH-группу и представляют собой разновидность спиртов. Обычные спирты образуют стабильные простые эфиры, которые трудно превратить обратно в спирты. Для осуществления этой реакции, как было показано в гл. 17, требуются сильнодействующие реагенты, такие как HI или VBr_3 . При реакции с HI происходит нуклеофильная $\text{S}_{\text{N}}2$ -атака на метильную группу протонированного эфира – вот почему для протекания реакции требуются сильные нуклеофилы, такие как иодид- или бромид-анионы.

Превращение обычного простого эфира в спирт под действием HI



В противоположность этому эфиры енолов являются относительно неустойчивыми соединениями, которые легко гидролизуются до исходных карбонильных соединений под действием водных кислот.

Гидролиз простого эфира енола под действием водных кислот



С чем связано столь существенное различие? Причина в том, что эфир енола может быть протонирован по атому углерода, и в результате делокализации неподеленной электронной пары атома кислорода в производном енола при этом образуется реакционноспособный оксониевый ион.



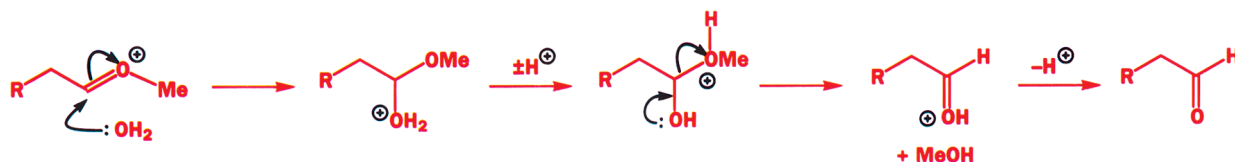
Оксониевый ион мог бы далее быть атакован по метильной группе, подобно тому как это происходит в реакциях обычных простых эфиров.



В действительности нельзя ожидать, что эта реакция будет протекать быстрее, чем аналогичная реакция обычных простых эфиров. Следовательно, должна происходить другая, более предпочтительная и более быстрая реакция. Это атака по π -, а не по σ -связи.



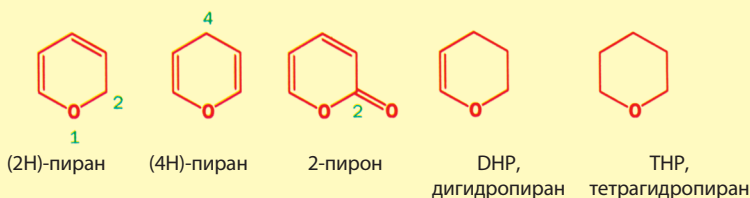
В водной кислоте нуклеофилом является сама вода, как мы видели при рассмотрении механизма гидролиза ацеталей (гл. 14). Оксониевый ион – обычный интермедиат в обоих механизмах.



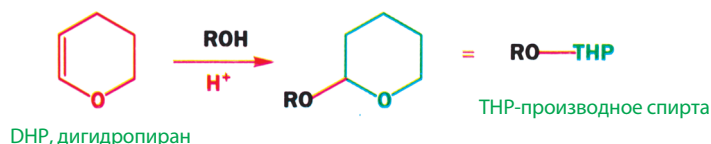
Сходная реакция протекает в том случае, когда эфиры енолов реагируют со спиртами в кислом растворе в отсутствие воды, но теперь мы начинаем рассмотрение с «середины» механизма гидролиза ацеталей, и движемся в другую сторону, в направлении ацетала. Хорошим примером может служить получение тетрагидропиранильных (THP, TetraHydroPyranyl, тетрагидропиранил) производных спиртов из эфира енола и дигидропирана. В гл. 24 THP-производные спиртов будут использованы для защиты OH-групп.

Пираны

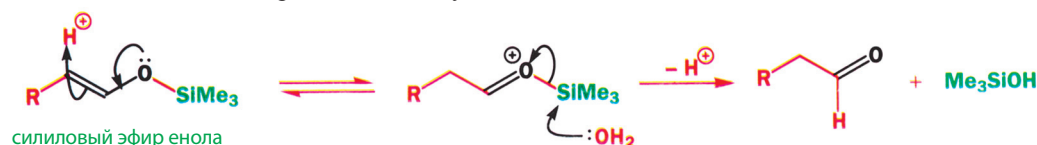
Пиран – это тривиальное название шестичленного кислородсодержащего гетероцикла с двумя двойными связями. В отличие от пиранов он не ароматичен. Соединение только с одной двойной связью, следовательно, называется дигидропираном, а полностью насыщенный цикл – тетрагидропираном.



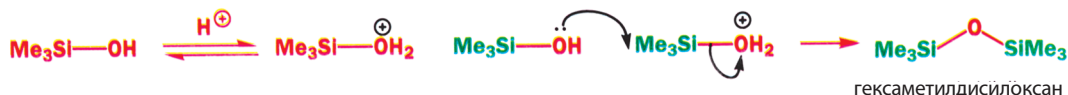
Атака по π -связи протекает намного быстрее, чем атака по σ -связи, так как более слабо удерживаемые π -электроны более поляризованы вследствие разности в электроотрицательностях между атомами C и O.



Силиловые эфиры енолов гидролизуются по несколько отличному механизму, хотя первая стадия реакции такая же, как в предыдущем случае, а именно: протонирование атома углерода при участии неподеленной пары электронов атома кислорода. Мы уже видели, как легко атакуют атом кремния нуклеофилы, особенно если нуклеофильными атомами являются кислород или галоген. Это приводит к нужному направлению реакции при атаке воды на атом кремния на следующей стадии:

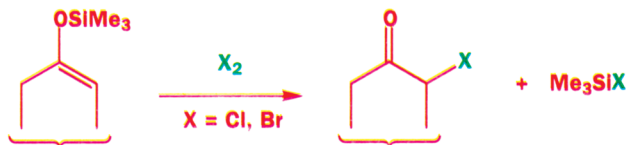


В результате реакции образуется альдегид. То, что происходит с другим продуктом, еще раз иллюстрирует, насколько легко может протекать нуклеофильное замещение при атоме кремния. Две молекулы гидрокситриметилсилана объединяются, образуя дисилиловый эфир, называемый дисилоксаном.

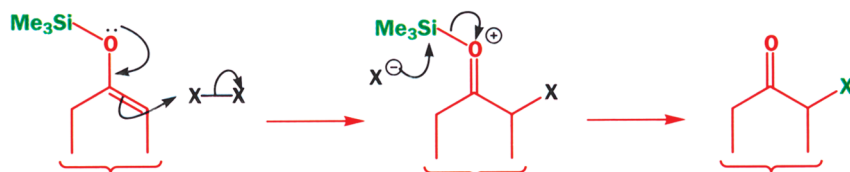


Реакции простых эфиров енолов с галогенами и серосодержащими электрофилами

В отличие от других простых эфиров простые эфиры енолов всех видов относительно неустойчивы. Они похожи на алкены, но более реакционноспособны, чем обычные алкены, поскольку имеют неподеленную пару электронов атома кислорода. Они реагируют с электрофилами, такими как бром или хлор, по α -углеродному атому, и ведут себя в этих реакциях как производные енолов, а не как алкены.



Электрофильная атака протекает по α -атому углерода, и галогенид-анион, образовавшийся на этой стадии, затем атакует атом кремния, приводя к образованию продукта и молекулы Me_3SiX , которая может гидролизаться при выделении.



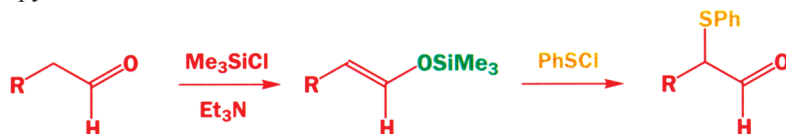
При таком проведении реакции удастся избежать трудностей, которых мы слегка коснулись при описании прямого галогенирования альдегидов и

кетонов. Эта реакция позволяет получить галогенкетоны с атомом галогена при наименее замещенном α -атоме углерода карбонильной группы.

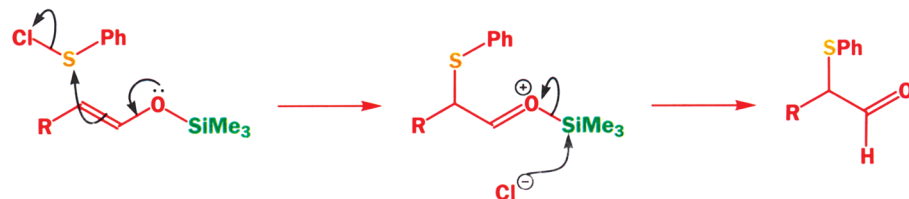


LDA отрывает наименее пространственно затрудненный протон

Подобная реакция с участием сильного мягкого электрофила $RSCl$ позволяет провести сульфенилирование молекулы в соседнее с карбонильной группой положение.



Механизм этой реакции очень похож на механизм предыдущей: электрофильный атом серы атакует α -углеродный атом силилового эфира енола, тогда как хлорид-ион удаляет из интермедиата Me_3Si -группу.

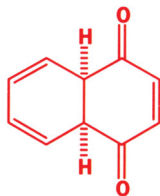
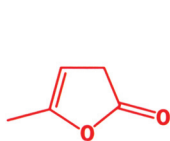


Заключение

Из данной главы мы узнали, как енолы и еноляты реагируют с электрофилами, в которых электрофильными центрами являются атомы водорода (дейтерия), углерода, галогена, кремния, серы и азота. Осталось рассмотреть, как могут быть образованы новые углерод-углеродные связи в реакциях алкилгалогенидов и карбонильных соединений в их обычных электрофильных реакциях. Эти реакции рассматриваются в гл. 26–29. Но прежде необходимо рассмотреть реакции ароматических соединений с электрофилами. Как вы увидите, они похожи на соответствующие реакции енолов.

Задачи

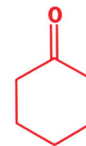
1. Изобразите возможные енольные формы приведенных ниже карбонильных соединений и сравните устойчивость различных енолов.



2. Приведено содержание енола в чистых образцах двух соединений, содержащих кетогруппу. Почему оно так различается?



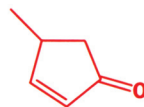
$4 \cdot 10^{-4}$ енола



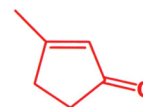
CO_2Et

62 % енола

3. Изобразите механизм следующих реакций, используя понятия енолизации и ее обратимости:

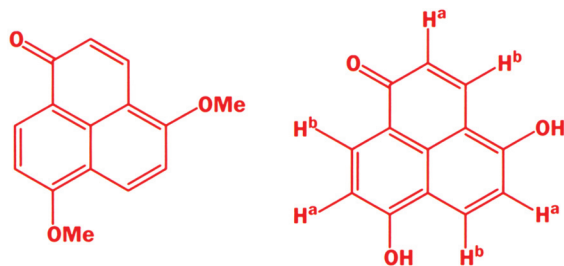


следы кислоты
или основания





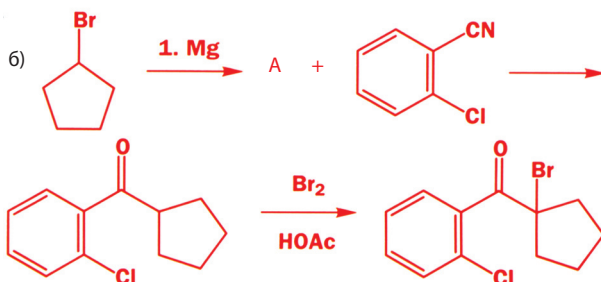
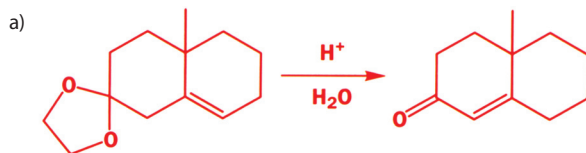
4. Спектр ЯМР данного диметилового эфира достаточно сложен – две MeO-группы и все атомы водорода ароматических циклов различаются между собой. Однако дифенол имеет очень простой спектр ЯМР – в нем имеется только два типа протонов цикла (обозначенные а и б). Объясните это.



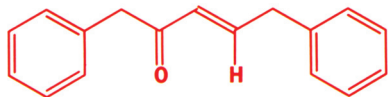
диметилловый эфир

дифенол

5. Предложите механизм следующих реакций:

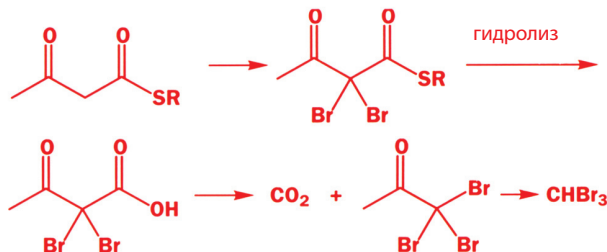


6. Обработка приведенного ниже кетона щелочным раствором D_2O приводит к быстрому замещению двух атомов водорода на дейтерий. Затем, более медленно, обмениваются на дейтерий все остальные неароматические протоны за исключением одного, показанного на схеме. Почему так происходит?

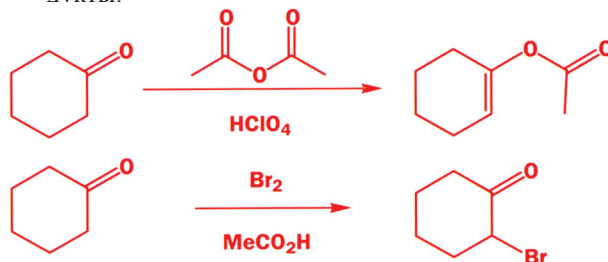


7. В красных морских водорослях содержится ряд бромсодержащих соединений, включая $CHBr_3$, $CBBr_4$

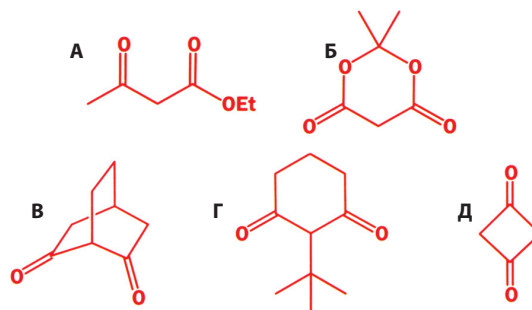
и $Br_2C=CHCO_2H$. Бромлирующий реагент образуется при окислении бромид-аниона (Br^-) и может быть изображен формулой $Br-OX$. Предложите подробный вероятный механизм биосинтеза $CHBr_3$ в красных водорослях.



8. Предложите механизм приведенных ниже реакций и объясните, почему образуются именно такие продукты.



9. 1,3-Дикарбонильные соединения типа А обычно наиболее енолизуются. Почему? Изобразите возможные енольные формы соединений Б–Д и объясните, почему Б на 100 % представляет собой енол, а В, Г и Д на 100 % существуют в форме кетонов.



10. Кетоны можно бромировать действием молекулярного брома в растворе карбоновой кислоты. Приведите механизм реакции.



Скорость этой реакции не зависит от концентрации брома (Br_2). Предложите объяснение. Почему кетоны бромруют в кислых, а не в основных растворах?

Возвращаясь к прочитанному

- Строение молекул (гл. 4)
- Сопряжение (гл. 7)
- Механизмы реакций и катализ (гл. 13)
- Электрофильное присоединение к алкенам (гл. 20)
- Енолы и енолят-анионы (гл. 21)

Обсуждаемые проблемы

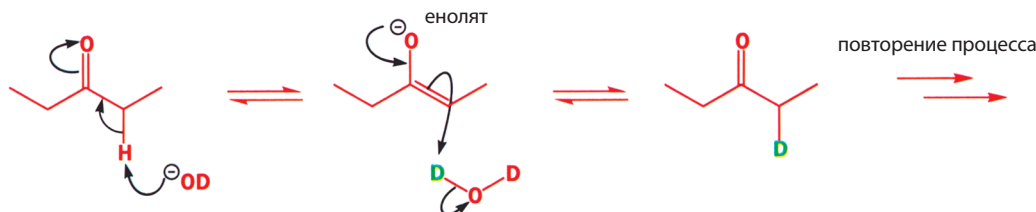
- Фенолы как ароматические енолы
- Сравнение бензола с алкенами
- Электрофильная атака на бензол
- Активация и дезактивация
- Направление замещения
- Конкуренция и согласованное действие
- Проблемы некоторых реакций

Заглядывая в перед

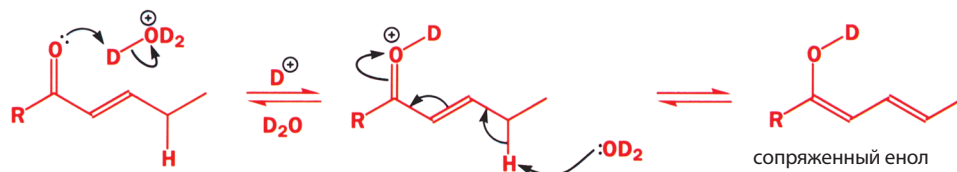
- Нуклеофильное ароматическое замещение (гл. 23)
- Окисление и восстановление (гл. 24)
- Органический синтез в действии (гл. 25)
- Ретросинтетический анализ (гл. 30)
- Ароматические гетероциклы (гл. 43–44)
- Перегруппировки (гл. 37)

Введение: енолы и фенолы

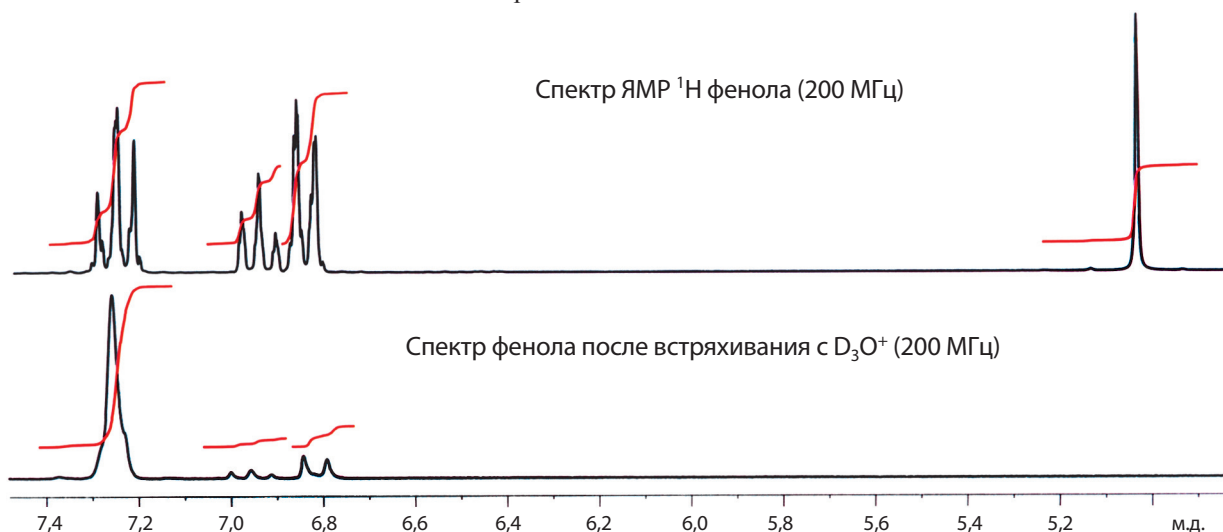
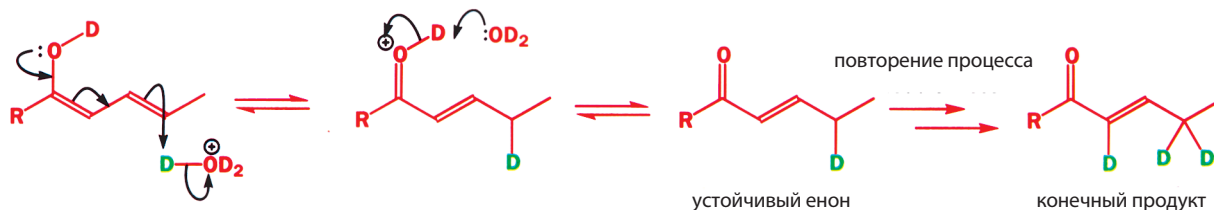
Как было показано в гл. 21, в присутствии кислот или оснований протоны в α -положениях к карбонильной группе могут быть замещены на атомы дейтерия. Реакция в обоих случаях протекает через стадию образования енольного таутомера кетона (или енолята). Например, в присутствии основания



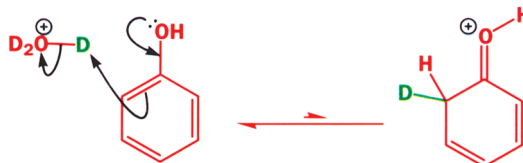
Если вы решили задачу 6 из гл. 21 (а если не решали, сейчас самое время это сделать!), то знаете, что сопряженные кетоны можно продейтерировать не только в α -положения. Рассмотрим теперь реакцию образования сопряженного енола в присутствии кислоты, в которой отщеплению подвергается более удаленный от карбонильной группы протон.



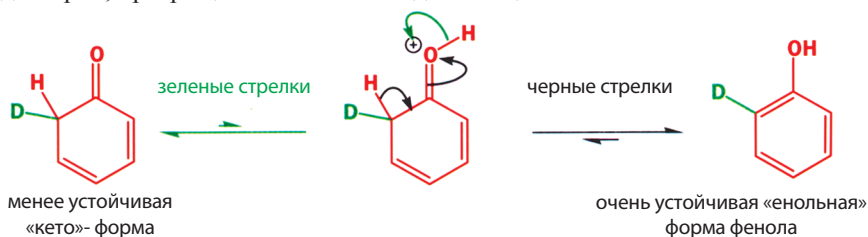
Сопряженный енол может реагировать с D_3O^+ обычным образом по α -положению, но может также реагировать и по более удаленному γ -положению, как это показано на схеме:

Рис. 22.1. Спектры ЯМР 1H фенола.

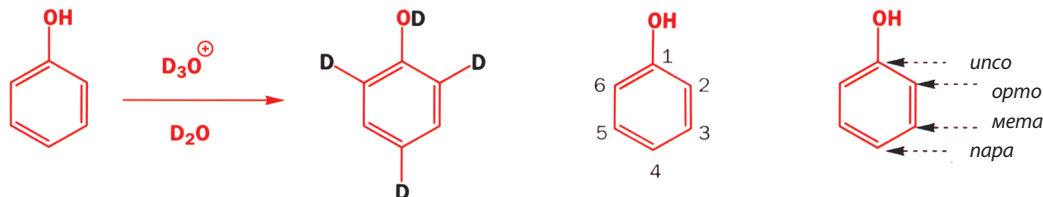
Фенол дейтерируется точно по такому механизму, что и другие сопряженные енолы. Различие состоит лишь в том, что конечный продукт сохраняется в виде очень стабильной енольной формы фенола, а не переходит в keto-форму. Енольная форма фенола столь устойчива благодаря ароматичности бензольного кольца. Первой стадией реакции является присоединение D_3O^+ к «енолу».



Теперь образовавшийся катион может отщеплять либо протон от кислорода, образуя кетон, либо протон от углерода, образуя фенол, либо отщеплять дейтерон, превращаясь снова в исходное вещество.



Конечный продукт обработки фенола D_3O^+ просто содержит в своем составе атомы дейтерия вместо некоторых атомов H. Мы говорим «некоторых атомов H», но каких же именно? Наиболее кислотным является фенольный протон OH ($pK_a \sim 10$); он будет быстро замещаться на дейтерий. Помимо него на дейтерий замещаются только протоны в положениях 2, 4 и 6 (в *орто*- и *пара*-положениях). Ниже мы напоминаем вам названия положений бензольного кольца по отношению к имеющемуся заместителю.



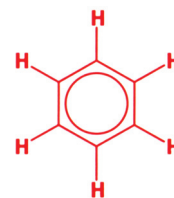
Фенол в этой реакции ведет себя подобно сопряженному енолу в реакциях с электрофилами. Различие состоит лишь в том, что в качестве конечного продукта образуется енол, а не кетон, поскольку это позволяет сохранить очень устойчивую ароматическую систему. Данная глава посвящена реакциям фенолов и других ароматических соединений с электрофилами. Вы увидите, что реакции фенолов во многом похожи на реакции енолов, но конечный продукт в этом случае также является енолом. Будет также показано, что реакции простых ароматических соединений во многом похожи на реакции алкенов за исключением того, что в результате реакции происходит замещение, а не присоединение. Мы начнем с обсуждения строения бензола и ароматичности.

■ Подробное рассмотрение молекулярных орбиталей бензола приведено в гл. 7 (т. 1 с. 245)

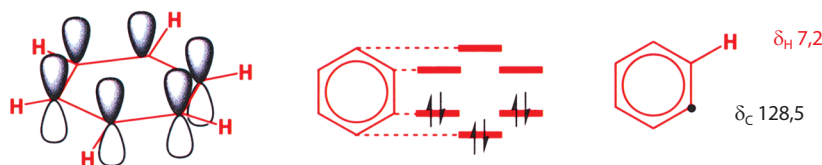
Бензол и его реакции с электрофилами

Бензол представляет собой плоский симметричный шестиугольник с шестью тригональными (sp^2 -гибридизованными) атомами углерода, каждый из которых соединен с одним атомом водорода, лежащим в плоскости кольца. Длины всех связей в цикле составляют 1,39 Å (сравните с длиной одинарной связи C–C, 1,47 Å и двойной связи C=C, 1,33 Å). Все атомы углерода имеют одинаковый сдвиг в спектре ЯМР ^{13}C (δ_c 128,5 м.д.).

Особая устойчивость бензола (ароматичность) объясняется тем, что шесть π -электронов располагаются на трех молекулярных орбиталях, образованных перекрыванием шести атомных p -орбиталей атомов углерода. Энергетические уровни этих орбиталей расположены так, что молекула исключительно устойчива (ее энергия ниже на 140 кДж/моль по сравнению с молекулой, содержащей три сопряженные двойные связи), а химический сдвиг шести идентичных атомов водорода в спектре ЯМР 1H (δ_H 7,2 м.д.) доказывает образование циклической делокализованной системы π -электронов.



■ В этом разделе использован материал гл. 4, 8 и 11 (т. 1), где данный вопрос рассмотрен более подробно.



Изображение бензольного цикла

Бензол симметричен, и окружность в середине цикла наилучшим образом отражает этот факт. Однако такое изображение не позволяет изобразить механизмы реакций бензола, и мы будем в основном использовать **формулу Кекуле** с тремя двойными связями. Это не

эта структура с окружностью внутри шестичленного цикла наилучшим образом отражает делокализацию шести π -электронов



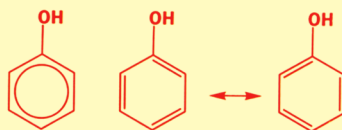
эти структуры Кекуле лучше всего подходят для изображения смещений электронов изогнутыми стрелками; они эквивалентны.



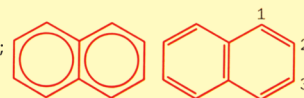
Когда мы переходим от самого бензола к обсуждению таких молекул, как фенол, длины связей в цикле уже не одинаковы. Однако по-прежнему все равно, каким изображением пользоваться, – приемлемы оба в зависимости от цели изображения. В случае других ароматических соединений, таких как нафталин, также можно

изображать структуру обоими способами. Любое изображение приемлемо, но из формул Кекуле только одна показывает, что центральная связь является самой короткой и самой прочной в молекуле, и что связь C1–C2 короче, чем связь C2–C3.

три допустимых изображения фенола; формулы Кекуле эквивалентны



два допустимых изображения нафталина; приемлемы только одна из формул Кекуле



Не все соглашались, что изображение двух окружностей в середине шестичленных циклов приемлемо в случае нафталина. Если каждая окружность изображает шесть электронов, то такое изображение неверно, поскольку в общей сложности

в молекуле нафталина имеется только десять π -электронов. Если же не интерпретировать окружность строго как обозначение циклической делокализации электронов, проблемы не возникает.

Электрофильная атака на бензол и на циклогексен

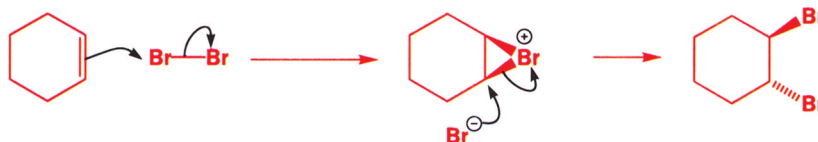
Простые алкены, в том числе и циклогексен, быстро реагируют с электрофилами, например с бромом или пероксикислотами (гл. 20). В реакции с бромом образуется продукт *транс*-присоединения, а в реакции с пероксикислотами – эпоксид в результате *цис*-присоединения. В аналогичных условиях бензол не реагирует ни с одним из этих реагентов.



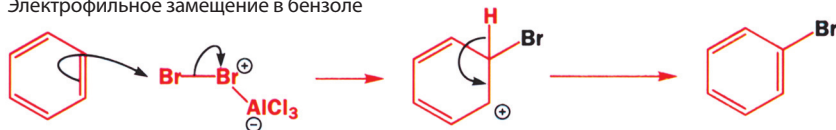
Бензол будет реагировать с бромом, если добавить в качестве катализатора кислоту Льюиса, например AlCl_3 . Получающееся соединение содержит бром, но не является продуктом *цис*- или *транс*-присоединения.



Атом брома заместил атом водорода, и, следовательно, это реакция замещения. Реагентом является электрофильный бром, а субстратом – ароматическое соединение, поэтому данная реакция называется электрофильным ароматическим замещением. Сравним реакции бромирования циклогексена и бензола. Электрофильное присоединение к алкену

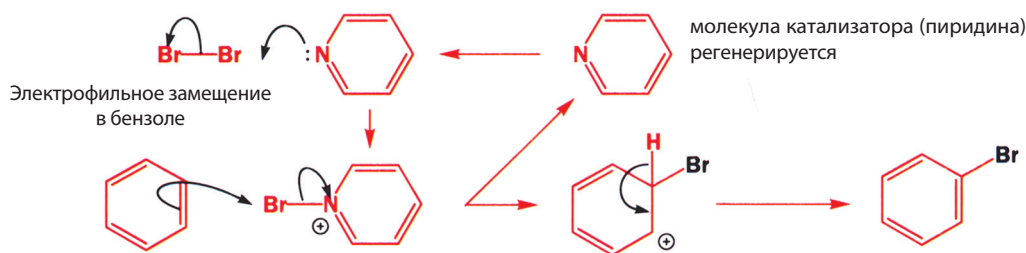


Электрофильное замещение в бензоле



В качестве интермедиата в обеих реакциях образуется катион, но в случае циклогексена он присоединяет анион, а в случае бензола – отщепляет протон с сохранением в результате реакции ароматической системы. Отметим также, что нейтральный бром реагирует с алкеном, тогда как в случае бензола необходимо использовать катионный комплекс брома с AlCl_3 . Можно также получить электрофильную бромлирующую частицу, добавив к бром пиридин в качестве катализатора. Пиридин атакует молекулу брома, образуя бромсодержащий катион.

Образование реакционноспособного бромлирующего реагента



Сам бром – очень реакционноспособный электрофил. Работать с ним нужно с соблюдением специальных мер предосторожности. Но с бензолом он не реагирует. Бензол вообще крайне трудно заставить реагировать с чем-либо.

• Бензол с трудом вступает в реакции

- Он реагирует только с очень реакционноспособными (обычно положительно заряженными) электрофилами.
- Он образует продукты замещения, а не присоединения.

Интермедиат в реакции электрофильного ароматического замещения – делокализованный карбокатион

Две приведенные выше реакции бромирования – это примеры реакций электрофильного ароматического замещения, к которым снова и снова мы будем возвращаться в данной главе. В общем виде механизм реакции электрофильного ароматического замещения состоит из двух стадий: атаки электрофила, приводящей к образованию промежуточного катиона, и отщепления протона от катиона, при котором восстанавливается ароматичность.

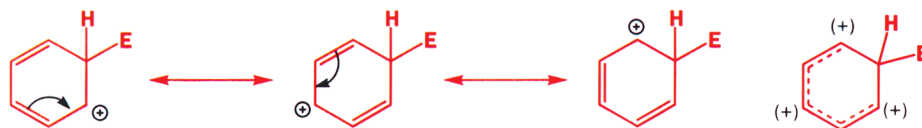
Механизм электрофильного ароматического замещения



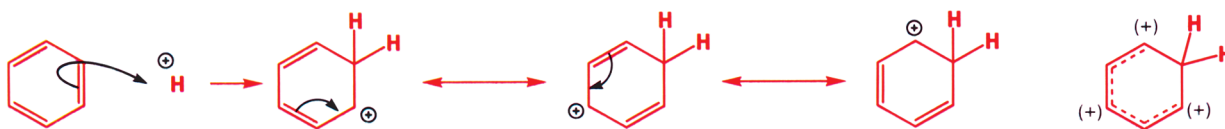
Катионный интермедиат, конечно, менее стабилен, чем исходное соединение или продукт реакции, но все же этот катион достаточно устойчив благодаря делокализации положительного заряда внутри шестичленного цикла. Заряд может быть делокализован по двум *орто*-положениям и *пара*-положению, что

можно изобразить также в виде делокализованной структуры с пунктирными связями и по 1/3 положительного заряда на трех атомах.

Интермедиат реакции электрофильного ароматического замещения

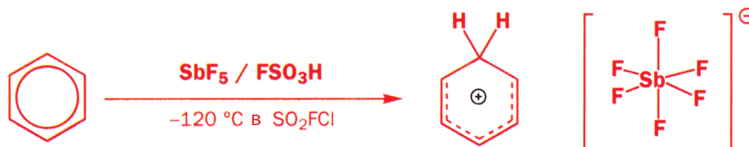


В сильных кислотах электрофильной частицей является протон, и реакция должна протекать как обмен протонов бензольного кольца, как мы уже видели в реакции фенола в начале данной главы. В D_3O^+ из бензола C_6H_6 в конце концов образуется C_6D_6 , который удобно использовать как растворитель в спектроскопии ЯМР. Как и в реакции бромирования, первой стадией реакции является образование катионного интермедиата.



Этот прием использовался в гл. 17 (г. 1), чтобы доказать существование карбокатионов как интермедиатов S_N1 -реакций.

Катионный интермедиат действительно можно наблюдать. Для этого используют ненуклеофильный и неосновный противоион X^- , например гексафторид сурьмы SbF_6^- . В этом октаэдрическом анионе центральный атом сурьмы окружен со всех сторон атомами фтора, и отрицательный заряд распределен по семи атомам. Протонирование протекает в смеси FSO_3H и SbF_5 при $-120^\circ C$.



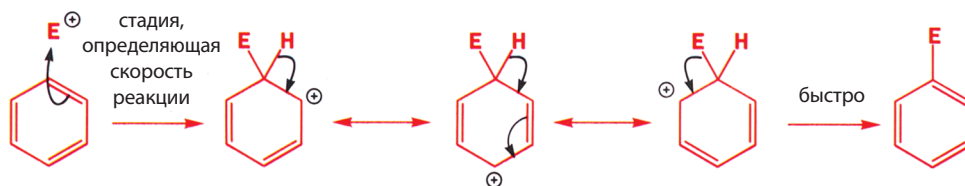
В этих условиях можно записать спектры ЯМР 1H и ^{13}C образующегося катиона. Величины химических сдвигов показывают, что положительный заряд распределен по циклу, но он наибольший (или электронная плотность наименьшая) в *орто*- и *пара*-положениях. Используя данные спектров ЯМР 1H и ^{13}C (δ_H и δ_C соответственно), можно рассчитать распределение зарядов в бензольном фрагменте (табл. 22.1).

Таблица 22.1

Соединение	Положение	δ_H , м.д.	δ_C , м.д.	Рассчитанное распределение зарядов
	1	5,6	52,2	
	2, 6	9,7	186,6	
	3, 5	8,6	136,9	
	4	9,3	178,1	
Бензол		7,33	129,7	

Изогнутые стрелки предсказывают аналогичное распределение электронной плотности в интермедиате. При этом неважно, какой используется электрофил, – протон или любой другой реагент, который мы далее встретим в этой главе. Катион можно представить тремя различными делокализованными структурами, которые ясно показывают электронодефицитные атомы. Для

него можно нарисовать и структуру с частичными связями, показывающую делокализацию, но обычно ее не используют для изображения механизмов.

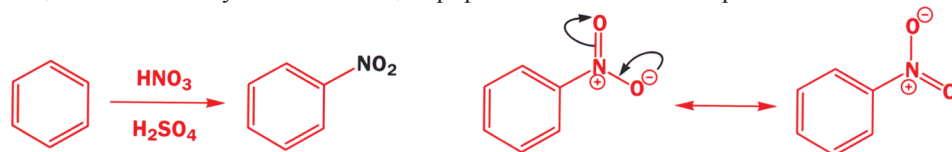


Неудивительно, что образование катионного интермедиата является стадией, определяющей скорость, поскольку на этой стадии временно теряется ароматичность. Механизм быстрой стадии отщепления протона от интермедиата показан тремя различными способами. Легко видеть, что здесь можно использовать любую из делокализованных структур. Мы советуем вам при изображении интермедиата любой реакции электрофильного ароматического замещения изображать атом водорода у атома углерода, при котором происходит замещение, как мы уже делали.

Нитрование бензола

Возможно, наиболее важной из всех реакций этой главы является нитрование – введение в молекулу ароматического соединения нитрогруппы (NO_2), так как эта реакция представляет собой общий способ получения ароматических азотсодержащих соединений. Эта реакция непригодна для синтеза алифатических азотсодержащих соединений, которые обычно получают с помощью нуклеофильных азотсодержащих реагентов. Нитрование ароматических соединений требует применения очень мощных нитрующих реагентов, из которых чаще всего используют смесь концентрированных азотной и серной кислот.

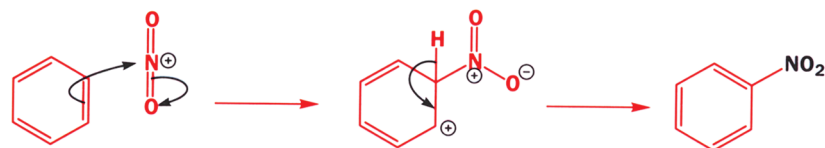
В гл. 2 (т. 1) обсуждалось строение нитрогруппы. Она представляет собой делокализованную структуру с двумя зарядами, так как атом азота не может образовать пять связей, поскольку он имел бы при этом десятиэлектронную внешнюю оболочку.



На первой стадии реакции при взаимодействии этих двух сильных кислот образуется сильнейший электрофил NO_2^+ . Серная кислота как более сильная протонирует азотную кислоту по OH -группе, и далее отщепляется молекула воды.



Отметим, что ион нитрония (NO_2^+) имеет линейную структуру с sp -гибридизованным атомом азота в центре. Он изоэлектронен CO_2 . Он также очень реакционноспособен и реагирует с бензолом по механизму, который мы уже описали выше. Бензол атакует положительно заряженный атом азота, и одна из связей $\text{N}=\text{O}$ при этом должна разрываться, чтобы не допустить образования пятивалентного азота.



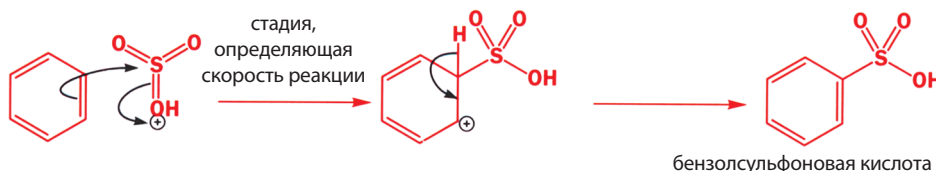
- Нитрование превращает ароматические соединения (ArH) в нитробензолы (ArNO_2) под действием NO_2^+ , образующегося из смеси $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$.

Сульфирование бензола

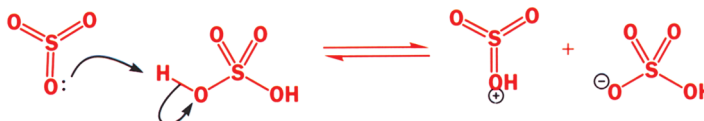
Бензол медленно реагирует с серной кислотой с образованием бензолсульфокислоты. Реакция начинается с протонирования одной молекулы серной кислоты другой такой же молекулой и последующего отщепления молекулы воды. Эта реакция очень похожа на первую стадию реакции нитрования.



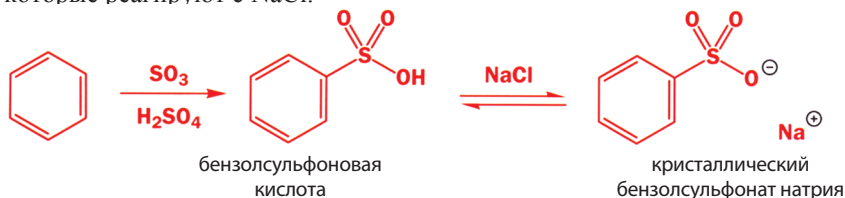
Образовавшийся катион очень реакционноспособен и реагирует с бензолом по механизму, аналогичному описанному для реакций бромирования и нитрования: за медленным присоединением к ароматической π -системе следует быстрое отщепление протона с восстановлением ароматичности. Продукт реакции содержит функциональную сульфогруппу ($-\text{SO}_2\text{OH}$).



Катионный интермедиат также может быть получен при протонировании триоксида серы (SO_3), поэтому другим методом сульфирования является использование концентрированной серной кислоты с добавлением SO_3 . Этот раствор имеет промышленное название олеум. Возможно, сульфирующим агентом в этой реакции служит не протонированный SO_3 , а сам SO_3 .



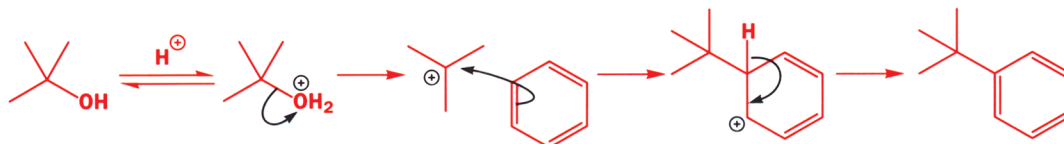
Сульфоновые кислоты (сульфокислоты) – сильные кислоты, по силе сравнимые с самой серной кислотой. Они сильнее, чем, например, HCl . Их можно выделить из реакционной смеси в виде кристаллических натриевых солей при добавлении избытка NaCl . Заметим, что известно не так много соединений, которые реагируют с NaCl .



- Сульфирование под действием H_2SO_4 или SO_3 в H_2SO_4 превращает ароматические соединения (ArH) в ароматические сульфоновые кислоты (ArSO_2OH). Электрофильной частицей является SO_3 или SO_3H^+ .

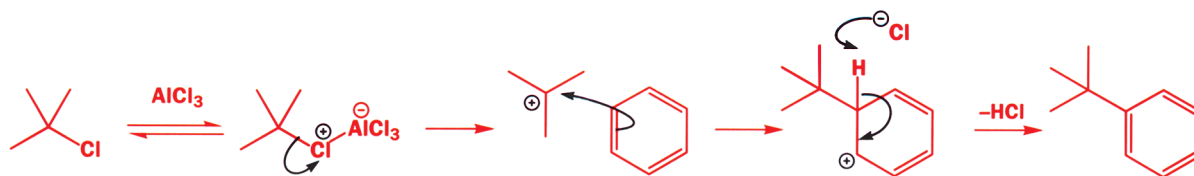
Введение в бензольное кольцо алкильных и ацильных заместителей по реакции Фриделя – Крафтса

До сих пор мы вводили в молекулу ароматического соединения только гетероатомы – бром, азот или серу. Чтобы ввести углеродсодержащий заместитель, нужно использовать очень реакционноспособные углеродсодержащие электрофилы, например карбокатионы. Из гл. 17 вы узнали, что любой нуклеофил, в том числе слабый, будет реагировать с карбокатионом в S_N1 -реакции. Даже бензольное кольцо может выступать в качестве такого нуклеофила. Классическим электрофилом в S_N1 -реакциях является *трет*-бутильный катион, получаемый из *трет*-бутанола в присутствии кислоты.



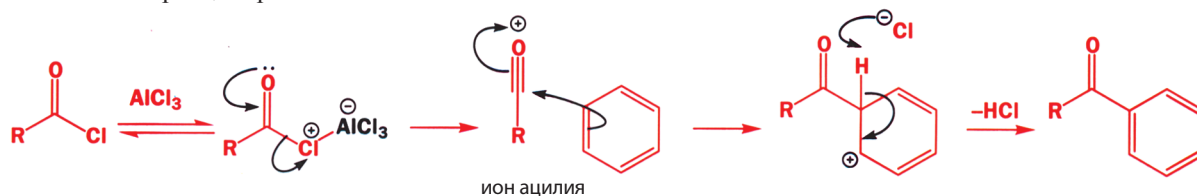
В действительности реакции алкилирования редко осуществляют таким способом. Алкилирование по Фриделю – Крафтсу, как известно, обычно проводят, обрабатывая бензол *трет*-алкилхлоридом с добавлением кислоты Льюиса $AlCl_3$. Как и в ранее рассмотренной реакции с бромом, $AlCl_3$ отщепляет атом хлора от *трет*-бутилхлорида и обеспечивает образование *трет*-бутильного катиона, необходимого для реакции алкилирования.

■ Французский химик Шарль Фридель (1832–1899) и американский инженер Джеймс Крафтс (1839–1917), оба учившиеся у Вюрца и затем вместе работавшие в Париже, открыли реакцию Фриделя – Крафтса в 1877 г.



Для нас обычно не важно, какое основание отщепляет протон от интермедиата. В данной реакции таким основанием является хлорид-ион, и побочно образуется HCl ; это показывает, что отщепить протон от интермедиата реакции электрофильного ароматического замещения способно даже слабое основание. Это может быть вода, хлорид-ион или другой анион сильной кислоты, и в общем случае нет необходимости в точности определять, что это за реагент.

Более важным вариантом этого процесса является ацилирование по Фриделю – Крафтсу действием ацилхлорида и $AlCl_3$. Как вы знаете из гл. 13 (т. 1), ацилхлориды могут образовывать относительно устойчивые ацилиевые ионы даже в реакциях гидролиза. Они легко образуют ацилий-катионы под действием кислоты Льюиса. Атака ацилий-катиона на бензольное кольцо приводит к образованию ароматического кетона. Таким образом, бензольное кольцо может быть проацилировано.



Ацилирование – препаративно более ценная реакция, чем алкилирование, поскольку не накладывается никаких ограничений на структуру ацилхлорида. Радикал R в нем может быть практически любым. В случае алкилирования важно, чтобы алкильная группа могла образовать катион; иначе реакция не

будет протекать гладко. Кроме того, по причинам, о которых мы еще поговорим, ацилирование останавливается строго после введения в молекулу одной ацильной группы, тогда как алкилирование часто приводит к образованию смеси продуктов.

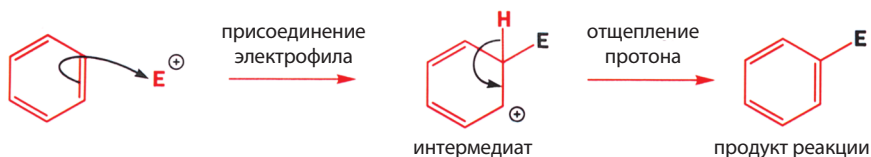
• Реакции Фриделя – Крафтса

Алкилирование под действием *tert*-алкилхлоридов и кислот Льюиса (обычно AlCl_3) приводит к получению *tert*-алкилбензолов. Более надежная реакция – ацилирование по Фриделю–Крафтсу под действием ацилхлоридов и кислот Льюиса (обычно AlCl_3) – приводит к получению арилкетонов.

Общее рассмотрение реакций электрофильного замещения в бензоле

Данный раздел завершает наше предварительное знакомство с наиболее важными реакциями электрофильного ароматического замещения. Теперь мы переключаем наше внимание на само бензольное кольцо и проследим, как влияют на протекание этих реакций заместители различных типов. При этом мы будем возвращаться к каждому типу реакций и обсуждать их более подробно. Завершая введение, рассмотрим энергетический профиль реакции электрофильного замещения (рис. 22.2).

Механизм реакции электрофильного ароматического замещения



► Это рассуждение базируется на **постулате Хэммонда**, согласно которому структуры, близкие по энергии и превращающиеся непосредственно друг в друга, имеют близкое строение.

Так как первая стадия реакции включает временное разрушение ароматической π -системы, она должна иметь наиболее высокое по энергии переходное состояние и, следовательно, является стадией, определяющей скорость. Интермедиат неустойчив и имеет значительно более высокую энергию, чем исходное вещество и продукт, близкую к энергии переходного состояния. Два переходных состояния будут близки по структуре к интермедиату, и мы будем использовать интермедиат как модель важного для нас переходного состояния первой стадии реакции.

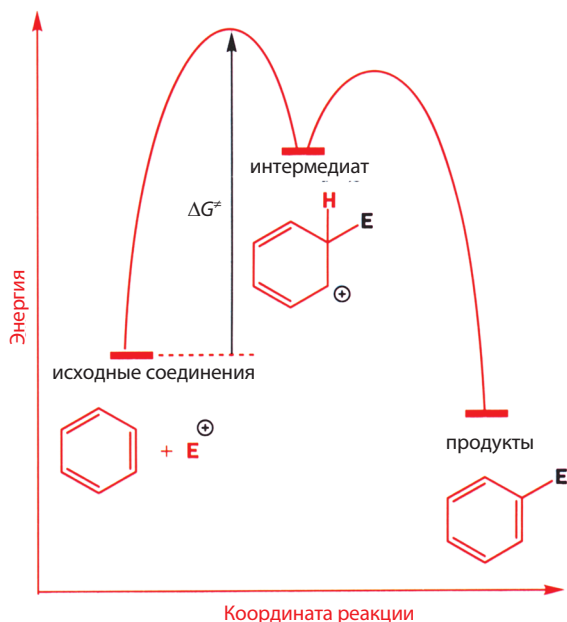

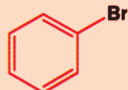

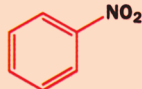

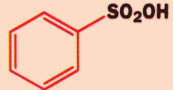

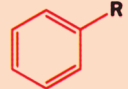

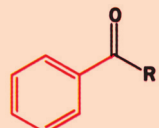


Рис. 22.2. Энергетический профиль реакции электрофильного замещения в бензоле.

Реакция является такой медленной и переходное состояние имеет такую высокую энергию, поскольку пара участвующих в ней электронов занимает связывающую ВЗМО, очень низкую по энергии, и поскольку необычайно устойчивая ароматическая π -система в переходном состоянии разрушается.

• Основные реакции электрофильного замещения в бензоле

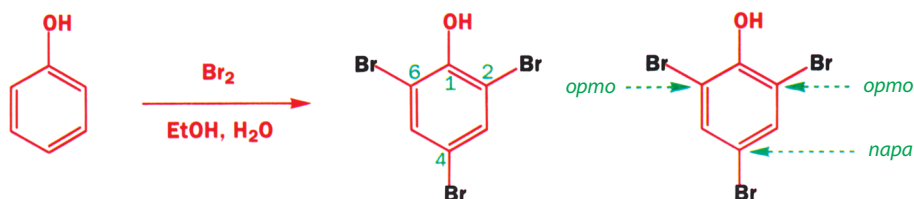
Реакция	Реагент	Электрофил	Продукты реакции
Бромирование	Br_2 в присутствии кислот Льюиса, таких как AlCl_3 , FeBr_3 , порошок Fe		
Нитрование	$\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$		
Сульфирование	Конц. H_2SO_4 или $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{SO}_3$ (олеум)		
Алкилирование по Фриделю–Крафтсу	$\text{RX} + \text{кислота Льюиса}$, обычно AlCl_3		
Ацилирование по Фриделю–Крафтсу	$\text{RCOCl} + \text{кислота Льюиса}$, обычно AlCl_3		

Реакции электрофильного замещения в фенолах

Мы начали данную главу со сравнения фенолов с енолами. Теперь вернемся к этой проблеме и рассмотрим электрофильное замещение в фенолах более подробно. Мы покажем, что реакции эти происходят намного быстрее, чем в случае самого бензола, поскольку фенол подобен енолам и некоторые его реакции (бромирование, нитрование, сульфирование и реакции Фриделя – Крафтса) протекают значительно легче. Но возникает новый вопрос: положения в фенольном кольце неэквивалентны – в какое положение пойдет реакция замещения?

Фенолы быстро реагируют с бромом

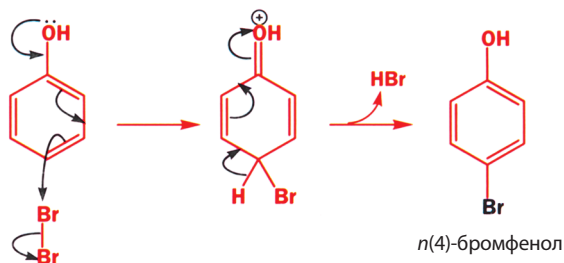
Бензол реагирует с бромом только при катализе кислотами Льюиса. Фенолы реагируют по-другому: нет необходимости добавлять кислоту Льюиса, реакция протекает очень быстро и продукт реакции содержит три атома брома в определенных положениях. Все что необходимо сделать – это добавлять по каплям бром к раствору фенола в этаноле. В начале реакции желтая окраска брома исчезает, а когда окраска начинает появляться снова, добавляют воду, и образуется белый осадок 2,4,6-трибромфенола.



► Это не катализ в строгом смысле слова, поскольку необходимы стехиометрические количества кислоты Льюиса, которая не регенерируется после завершения реакции.

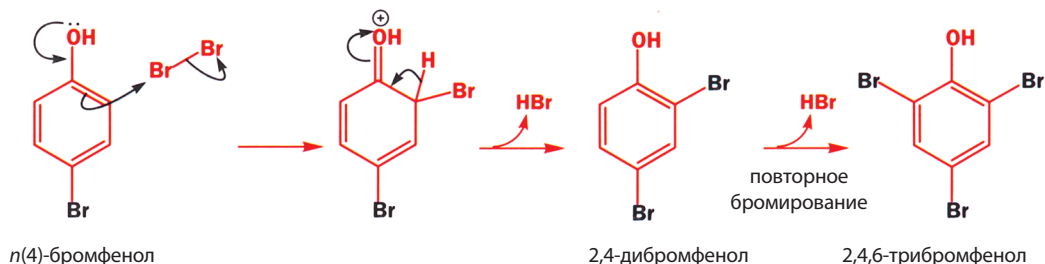
■ Эта реакция должна напомнить вам бромирование енолов, описанное в гл. 21.

Строение продукта показывает, что бромирование протекает в *para*-положение и в оба *орто*-положения. Какой контраст с бензолом! Фенол трижды реагирует без всякого катализатора при комнатной температуре. Бензол реагирует только однократно, и для протекания реакции требуется добавлять кислоту Льюиса. Различие заключается, несомненно, в енольной природе фенола. Самую высокую энергию в молекуле фенола имеют уже не электроны бензольного кольца, а электроны неподеленной пары на атоме кислорода. Эти несвязывающие электроны вносят больший вклад в ВЗМО, чем очень глубоко лежащие по энергии связывающие электроны ароматического кольца. Поэтому энергия ВЗМО повышается. Рассмотрим механизм реакции бромирования фенола. Начнем с замещения в *para*-положение:



Отметим, что мы начали изображать последовательность изогнутых стрелок с неподеленной пары электронов атома кислорода OH-группы и располагаем их далее по периметру бензольного кольца; при этом стрелки, обозначающие смещение электронов, заканчиваются в *para*-положении, и это положение атакует молекула брома. Бензольное кольцо действует, таким образом, как проводник, позволяющий электронам перемещаться от OH-группы к молекуле брома.

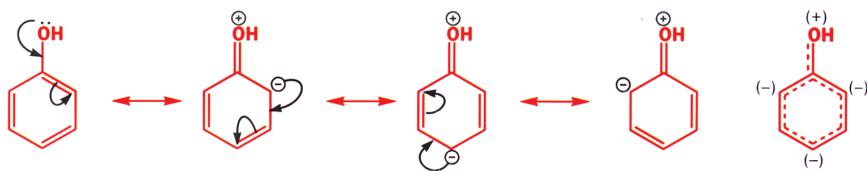
Теперь повторим ту же реакцию по одному из двух эквивалентных *орто*-положений:



► Почему для обозначения положений в бензольном конце фенола используют два способа: в одних случаях – нумерацию (2,4-дибромфенол), в других – *орто*- и *пара*-номенклатуру? Нумерация, в общем, предпочтительна для названия сложных соединений, а обозначения *орто* и *пара* удобно использовать, когда нужно описать взаимное расположение заместителей. Фенол бромируется в оба *орто*-положения. В данной конкретной молекуле атомы брома находятся в положениях 2 и 6, но в других молекулах OH-группа может и не находиться при C-1, и тогда заместители будут иметь другие номера, по-прежнему оставаясь в *орто*-положениях по отношению к OH-группе. Можно использовать любой тип номенклатуры в зависимости от того, хотите ли вы дать строгое название или подчеркнуть взаимное расположение заместителей.

Неподеленная пара электронов атома кислорода OH-группы занимает ВЗМО фенола, и эти электроны смещаются через бензольное кольцо, увеличивая электронную плотность в *орто*-положении. Третье бромирование в оставшееся еще незанятым *орто*-положение приводит к образованию конечного продукта – 2,4,6-трибромфенола. Вы можете изобразить механизм этой реакции самостоятельно.

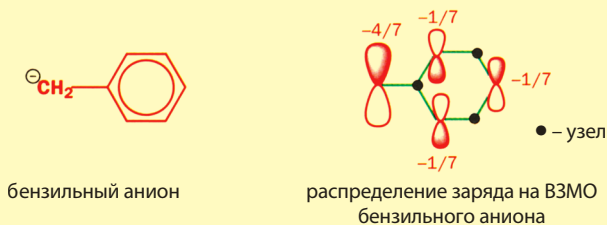
Говорят, что OH-группа является ***орто, пара-ориентантом*** по отношению к электрофилам. Ни в одно из *мета*-положений замещение не происходит. Мы можем объяснить это, изображая механизм реакции с помощью изогнутых стрелок или при рассмотрении молекулярных орбиталей. В гл. 21 (с. 108) при рассмотрении π -системы енолят-аниона мы выяснили, что электронная плотность сосредоточена в основном на концевых атомах (кислороде и углероде). В феноле электронная плотность сосредоточена в *орто*- и *пара*-положениях (и, конечно, на самом атоме кислорода). Изображение этого факта с помощью изогнутых стрелок выглядит следующим образом:



Изогнутые стрелки в действительности показывают электронное распределение на ВЗМО молекулы. Причина, по которой ВЗМО имеет наибольшие коэффициенты на атомах углерода в *орто*- и *пара*-положениях, аналогична причине, по которой аллильный анион имеет большие коэффициенты на концевых атомах системы, а не на центральном атоме (гл. 7, т. 1).

ВЗМО бензильного аниона – модель фенола

Хорошей, но более простой моделью при рассмотрении электронных эффектов в феноле является бензильный анион. В случае бензильного аниона нет необходимости учитывать разность электроотрицательностей атомов кислорода и углерода. По данным простых расчетов, высшая занятая молекулярная орбиталь (ВЗМО) бензильного аниона представляет собой несвязывающую молекулярную орбиталь приблизительно такой формы:

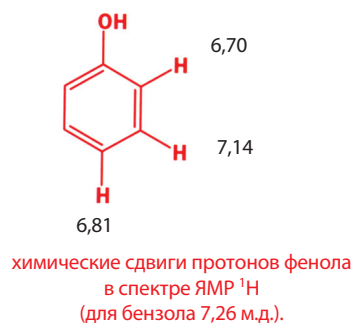


В этой МО отсутствует связывающее взаимодействие между соседними атомами, так что ВЗМО бензильного аниона в действительности является несвязывающей. Максимум электронной плотности сосредоточен на бензильном атоме углерода, а не в цикле. Однако наибольшая электронная плотность в цикле сосредоточена на углеродных атомах в *орто*- и *пара*-положениях. Распределение электронной плотности для фенола будет несколько иным, поскольку это не заряженное соединение, и атом кислорода более электроотрицателен, чем атом углерода. Однако общая картина будет такой, как предсказывают изогнутые стрелки: максимум электронной плотности сосредоточен на атоме кислорода и в *орто*- и *пара*-положениях бензольного кольца.

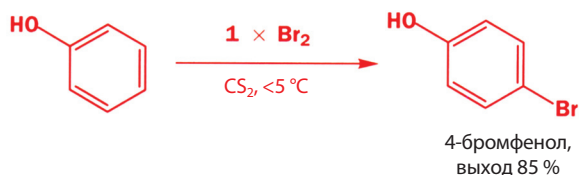
Информацию об электронном распределении может дать спектроскопия ЯМР

Химические сдвиги в спектре ЯМР ^1H фенола показывают электронное распределение в его π -системе. Чем больше электронная плотность, окружающая ядро, тем сильнее оно экранировано и тем меньше будет величина химического сдвига (см. гл. 11, т. 1). Все сдвиги протонов цикла фенола меньше, чем соответствующие сдвиги протонов бензола (7,26 м.д.), а это означает, что в целом он имеет большую электронную плотность в цикле. Между протонами в *орто*- и *пара*-положениях разница в химических сдвигах незначительна, поскольку оба этих положения обогащены электронами.

Химические сдвиги имеют меньшую величину для протонов в *орто*- и *пара*-положениях, поскольку эти положения обладают большей электронной плотностью. По той же причине эти положения являются местами электрофильной атаки. Сдвиги протонов в *мета*-положениях существенно не отличаются от бензольных. Если требуется ввести в молекулу фенола только один атом брома, то необходимо проводить реакцию при низкой температуре (ниже 5 °C) и использовать только один эквивалент брома. Наилучшим растворителем для проведения этой реакции является опасный в использовании по причине легкой воспламеняемости дисульфид углерода (CS_2 , сероуглерод), серный



аналог CO_2 . В этих условиях в качестве основного продукта с хорошим выходом образуется *p*-бромфенол – именно поэтому при рассмотрении реакции бромирования фенола мы начали с замещения в *para*-положение. Минорным продуктом оказывается *o*-бромфенол.



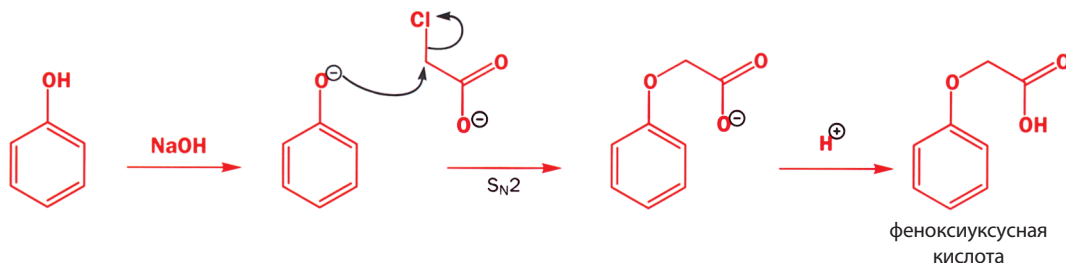
• Электрофильная атака на фенолы

- ОН-Группа в бензольном кольце является *орто*, *пара*-ориентантом и активирует электрофильное замещение.
- Для правильного предсказания строения продукта необходимо начать изображение изогнутых стрелок с неподеленной электронной пары ОН-группы.

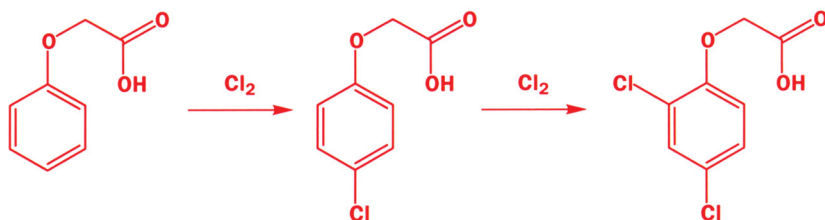
Бензол менее реакционноспособен, чем фенол, в реакциях с электрофилами

Для бромирования фенола нам необходимо было только смешать бром и фенол. Если же сделать то же самое с бензолом, то никакой реакции не произойдет. Поэтому мы и говорим, что ОН-группа *активирует* кольцо для электрофильной атаки. Кроме того, ОН-группа направляет замещение в *орто*- и *пара*-положения. Бензол будет подвергаться электрофильному ароматическому замещению, как мы видели на примере различных реакций, только при катализе сильными протонными кислотами или кислотами Льюиса типа AlCl_3 . Именно смещение электронов кислорода в ароматический цикл делает фенолы более реакционноспособными, чем бензол, по отношению к электрофилам. Другие функциональные группы, являющиеся донорами электронов, также активируют замещение и направляют его в *орто*- и *пара*-положения. Анизол (метоксибензол) является для фенола «эфиром енола». Он также реагирует с электрофилами быстрее, чем бензол.

Полихлорирование другого активированного соединения, феноксиуксусной кислоты, приводит к полезному продукту. Это соединение получают в промышленном масштабе $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакцией (гл. 17, т. 1) хлоруксусной кислоты (получаемой хлорированием уксусной кислоты, гл. 21) и фенола в щелочном растворе. Реакция протекает по атому кислорода, а не по циклу.



Гербицид 2,4-Д представляет собой 2,4-дихлорфеноксиуксусную кислоту, и в промышленности его получают хлорированием этой кислоты двумя эквивалентами хлора. Первый заместитель, вероятно, входит в *пара*-положение, а второй – в одно из эквивалентных *орто*-положений.

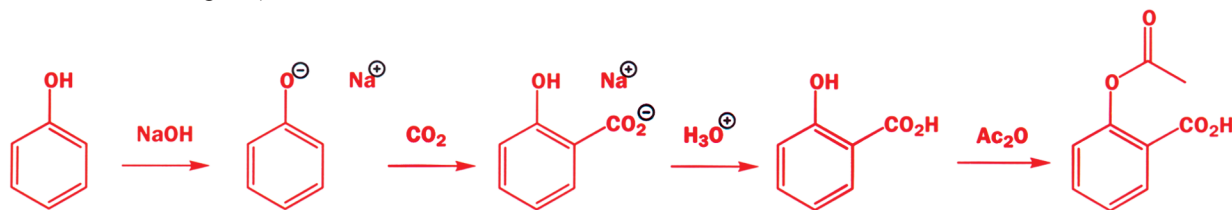


феноксикусусная кислота

2,4-Д (2,4-дихлорфеноксикусусная кислота)

► Салициловая кислота представляет собой 2-гидроксibenзойную кислоту, ее название происходит от названия ивового дерева (*Salix*), из которого она была впервые выделена.

Анион фенола еще более реакционноспособен по отношению к электрофильной атаке, чем сам фенол. Он реагирует даже с такими слабыми электрофилами, как диоксид углерода. Эта реакция, известная как процесс Кольбе – Шмидта, используется в промышленности для получения салициловой кислоты (предшественника аспирина).

фенол, pK_a 10

фенолят натрия

салицилат натрия

салициловая кислота

аспирин

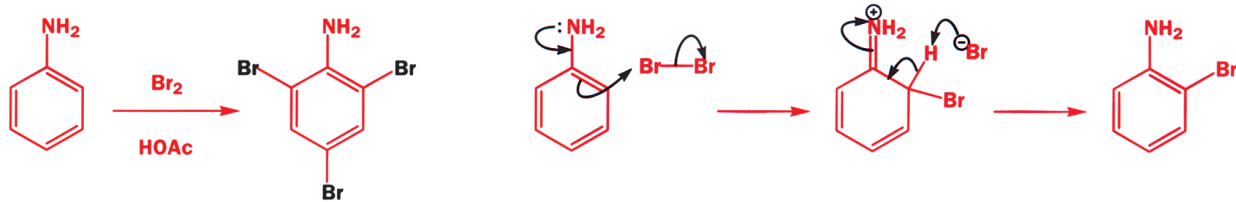
Заместитель O^- является *орто*, *пара*-ориентантом, но электрофильное замещение под действием CO_2 происходит в основном с образованием продукта *орто*-замещения. По-видимому, ион натрия одновременно координируется двумя атомами кислорода, один из которых находится в составе фенолята, а другой принадлежит молекуле CO_2 . Электрофил при этом эффективно присоединяется в *орто*-положение.



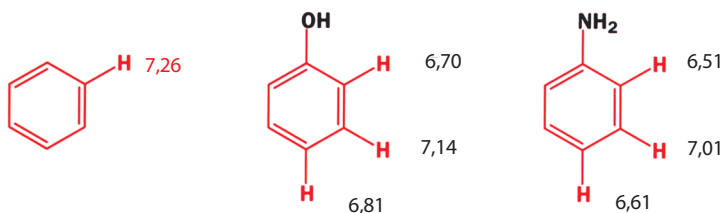
Мы еще вернемся к реакциям фенолов и эфиров фенолов при рассмотрении ориентирующих эффектов заместителей при электрофильном ароматическом замещении в других реакциях и прежде всего в реакциях Фриделя–Крафтса.

Неподеленная электронная пара атома азота активирует бензольное кольцо еще сильнее

Анилин (фениламин) даже более реакционноспособен по отношению к электрофилам, чем фенолы, фениловые эфиры и фенолят-ионы. Поскольку азот менее электроотрицателен, чем кислород, его неподеленная пара электронов имеет более высокую энергию, и, следовательно, более склонна вступать во взаимодействие с π -системой, чем неподеленная пара электронов кислорода (вернитесь к т. 1 на с. 399, где мы сравнивали реакционную способность амидов и сложных эфиров). Реакция анилина с бромом протекает очень энергично и быстро приводит к образованию 2,4,6-триброманилина. Механизм очень похож на механизм бромирования фенола, так что мы приведем его только для одного из *орто*-положений.



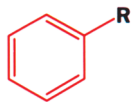
Спектр ЯМР ^1H анилина подтверждает связь между увеличением электронной плотности в π -системе и скоростью реакции электрофильного замещения: сдвиги ароматических протонов в спектре даже меньше, чем для фенола, и они показывают, что наибольшая электронная плотность сосредоточена в *орто*- и *пара*-положениях.



Насколько хорошо атом азота передает электронную плотность в π -систему, можно показать сравнением относительных скоростей бромирования бензола, метоксибензола (анизола) и N,N-диметиланилина (табл. 22.2).

Таблица 22.2

Соединение	Скорость бромирования по сравнению с бензолом
Бензол	1
Метоксибензол (анизол)	10^9
N,N-Диметиланилин	10^{14}



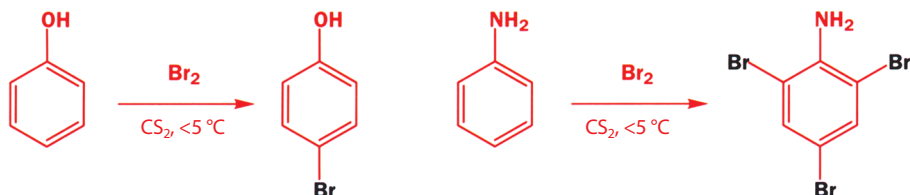
R = H; бензол

R = OMe; анизол

R = NMe₂; N,N-диметиланилин

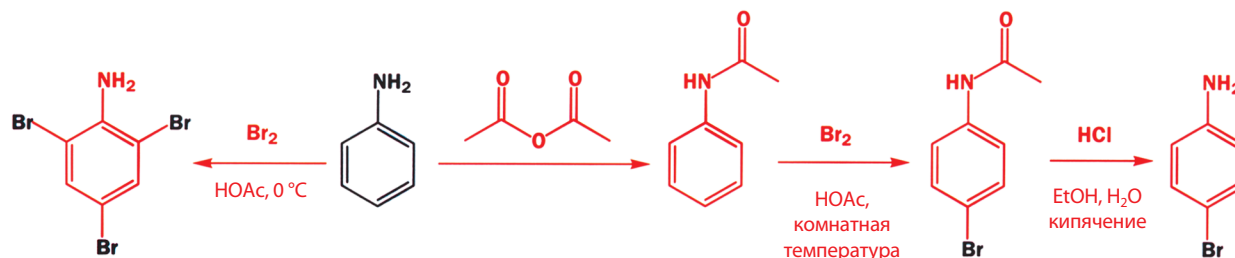
Как сделать амины менее реакционноспособными

Высокая реакционная способность аминов на самом деле может создавать трудности. Предположим, мы хотим заместить на бром только один из атомов водорода ароматического цикла. В случае фенола это возможно (с. 000). Если медленно добавлять бром к раствору фенола в дисульфиде углерода при температуре около 5 °С, то основным продуктом реакции будет *n*-бромфенол. Для анилина это не так – основным все равно останется трижды замещенный продукт.



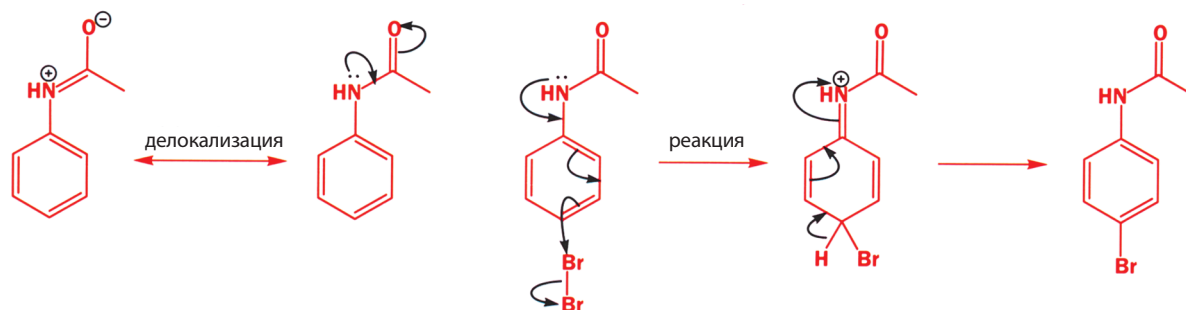
Как же предотвратить протекание замещения сверх необходимого? Нужно найти способ сделать анилин менее реакционноспособным, лишив неподеленную электронную пару атома азота возможности так сильно взаимодействовать с π -системой бензольного кольца. К счастью, это очень легко сделать. В гл. 8 (т. 1, с. 286) мы показали, что атом азота в амидах намного менее основен, чем в обычных аминах, поскольку он сопряжен с карбонильной группой. Эту

стратегию можно использовать и здесь – простое ацилирование амина приводит к образованию амида. Амидный азот остается донором электронов, но значительно более слабым, чем аминный, и поэтому реакция электрофильного замещения становится более контролируемой. После проведения реакции амид можно превратить обратно в амин с помощью гидролиза.



В амиде неподеленная пара электронов сопряжена с карбонильной группой, но она также и делокализована в бензольном кольце, хотя и более слабо, чем в случае амина. Реакция все еще протекает в *орто*- и *пара*-положения (преимущественно в *пара*-положение), но только однократно.

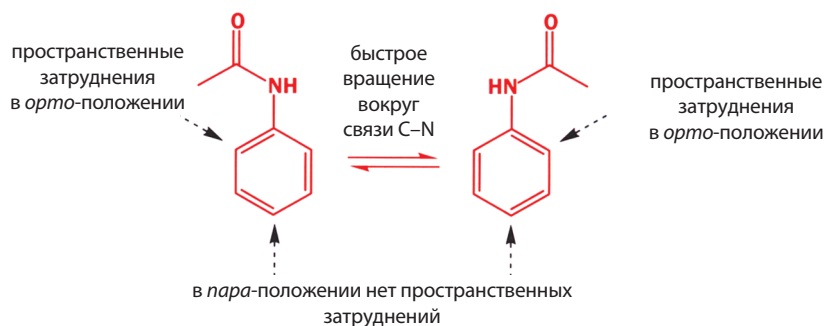
Соединения, образующиеся при ацилировании аммиака, называются амидами, а аналогичные соединения, образующиеся при ацилировании анилинов, – анилидами. Если это ацетильные производные, они называются ацетанилидами. Мы не будем использовать эти названия, но вы можете их встретить в некоторых книгах.



Селективность замещения в *орто*- и *пара*-положения определяется пространственными затруднениями

Фенолы и анилины реагируют в *орто*- и/или *пара*-положения по электронным причинам. Это наиболее важный эффект, определяющий, в какое из положений бензольного кольца пойдет замещение. Но когда нужно сделать выбор между *орто*- и *пара*-положениями, необходимо рассматривать также и пространственные эффекты. Отметим, что до сих пор мы встретили лишь одну реакцию, протекающую селективно в *орто*-положение, – образование салициловой кислоты из фенола. Более обычными являются селективные реакции в *пара*-положение, например бромирование амида, которое только что обсуждалось.

Если бы реакция протекала в соответствии с простой статистикой, то следовало бы ожидать образования двойного количества *орто*-замещенного продукта по отношению к *пара*-замещенному продукту, поскольку *орто*-положений два. Однако при замещении в *орто*-положение могут возникать большие пространственные затруднения, так как новый заместитель должен расположиться по соседству с уже имеющимся. В случае больших заместителей, таких как амидная группа, пространственные препятствия очень значительны. Неудивительно, что в этом случае мы получаем в основном *пара*-замещенный продукт.



Более подробное рассмотрение переходного состояния

Мы еще не дали общего объяснения того факта, что группы, имеющие неподеленную пару электронов, способную сопрягаться с бензольным кольцом, делают арен более реакционноспособным по отношению к электрофильной атаке. Мы лишь констатировали, что исходное соединение более реакционноспособно, поскольку электронная плотность в кольце увеличена. Это правда, но для более глубокого понимания необходимо сравнить энергии активации соответствующих реакций. Рассмотрим энергетический профиль реакции электрофильного замещения под действием электрофила E^+ на примере эфира фенола (рис. 22.3), как мы делали это раньше для бензола.

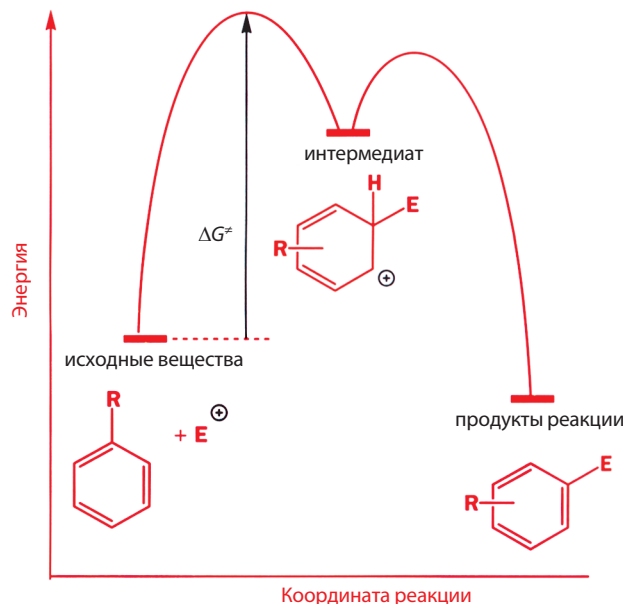
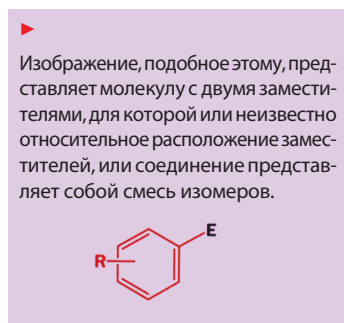
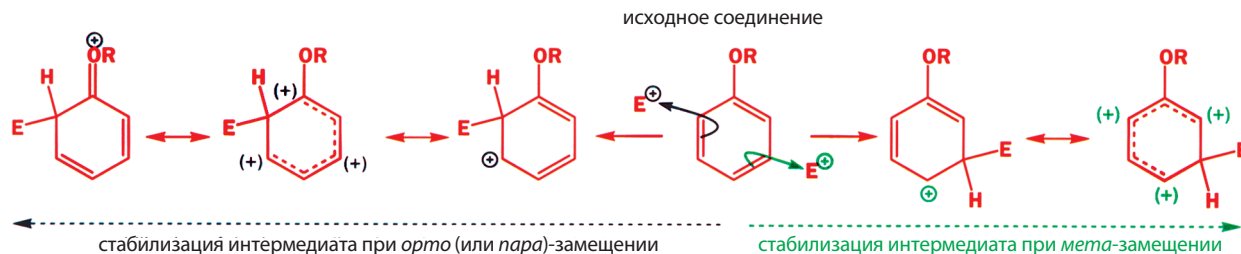


Рис. 22.3. Энергетический профиль реакции электрофильного замещения в замещенном бензоле.

Нам необходимо понять, как энергия активации (ΔG^\ddagger) изменяется, если R – электронодонорный заместитель, а для этого нужно оценить относительную энергию переходного состояния. Мы не знаем энергию переходного состояния и даже в точности не знаем, какова его структура (гл. 13, т. 1), но, однако, можно предположить, что переходное состояние более похоже на интермедиат, чем на исходные вещества, поскольку оно ближе по энергии к этому неустойчивому интермедиату. Представим себе, какие интермедиаты могут образовываться при атаке в *орто*-, *мета*- и *пара*-положения, и постараемся определить, какой из них (и, следовательно, какое из переходных состояний) будет самым высоким по энергии.

При электрофильной атаке бензольного кольца, содержащего электронодонорную группу (здесь OR) при атаке электрофила в *орто*-, *мета*- или *пара*-положения по отношению к уже присутствующей группе могут образоваться интермедиаты, приведенные ниже на схеме. Интермедиат при замещении в *пара*-положение не показан, так как он стабилизирован точно так же, как при реакции в *орто*-положение.

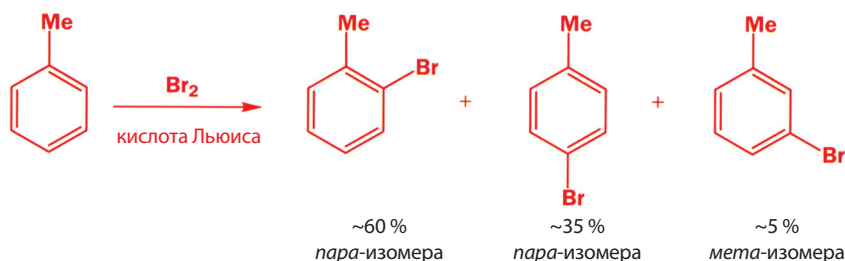
Этот аргумент базируется на постулате Хэммонда, согласно которому структуры, близкие по энергии и превращающиеся прямо одна в другую, близки по структуре.



Каждый интермедиат стабилизирован за счет делокализации положительного заряда по трем атомам углерода цикла. Если электрофил атакует *орто* (или *пара*)-положение относительно электронодонорной группы OR, положительный заряд в основном делокализуется непосредственно на OR, но в случае интермедиата при *мета*-замещении такой эффективной стабилизации происходить не может. Можно полагать, что дополнительная стабилизация интермедиата при *орто* (или *пара*)-замещении понижает и энергию переходного состояния по сравнению с *мета*-замещением. В *орто*- и *пара*-положениях исходного соединения не только существует большая электронная плотность (и поэтому эти положения легче атакуются электрофилом), но и переходное состояние, возникающее при *орто*- или *пара*-атаке, лежит ниже по энергии, чем переходное состояние при *мета*-атаке. Оба этих утверждения означают, что ΔG^\ddagger меньше в случае *орто/пара*-атаки и что в этом случае реакция идет быстрее, чем при *мета*-атаке.

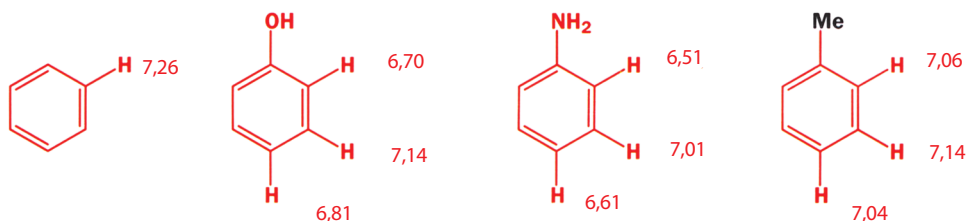
Реакции алкилбензолов в *орто*- и *пара*-положения: σ-донорные заместители

Константа скорости реакции бромирования толуола (метилбензола) примерно в 4000 раз больше, чем бензола (заметим, однако, что константа скорости аналогичной реакции N,N-диметиламина больше в 10^{14} раз). Метильная группа также направляет электрофилы в основном в *орто*- и *пара*-положения. Оба эти наблюдения подтверждают, что алкильные группы также могут повышать электронную плотность в π-системе бензольного кольца, преимущественно в *орто*- и *пара*-положениях, являясь более слабо действующими аналогами группы OR.

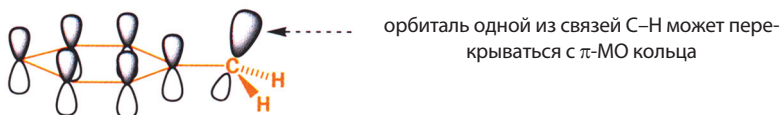


Небольшой индуктивный эффект наблюдается для любой связи между sp^2 - и sp^3 -гибридизованными атомами (гл. 8, т. 1). Однако, если бы дело было только в этом эффекте, наибольшая электронная плотность была бы

сосредоточена на углеродном атоме, к которому присоединена алкильная группа (*unco*-углеродный атом). Она была бы несколько ниже в *орто*-положениях, еще ниже в *мета*- и самой низкой на наиболее удаленном от заместителя атоме углерода в *пара*-положении.



Спектр ЯМР ^1H толуола подтверждает, что электронная плотность в *пара*-положении только немного больше, чем в *мета*-положении. Все химические сдвиги меньше, чем в бензоле, но незначительно, и это отличие намного меньше, чем для фенолов или анилинов. Метильная группа по своему эффекту сопряжения является слабым донором. В феноле неподеленная электронная пара атома кислорода сопряжена с π -системой. В толуоле нет неподеленной пары электронов, но одна из σ -связей $\text{C}-\text{H}$ может взаимодействовать с π -системой подобным образом. Это взаимодействие называется **σ, π -сопряжением**¹⁾, оно не столь эффективно, как сопряжение неподеленной пары электронов атома кислорода, но все же существует.

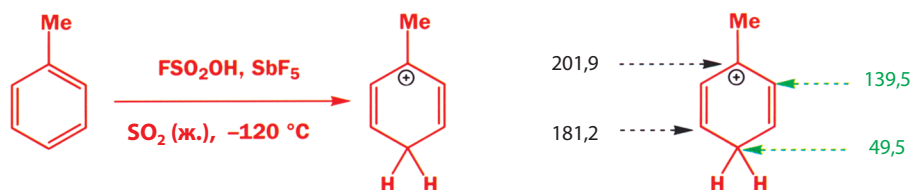


Мезомерный эффект атома кислорода увеличивает электронную плотность в *орто*- и *пара*-положениях; электронную плотность в *орто*- и *пара*-положениях увеличивает также и σ -сопряжение, но этот эффект значительно слабее. Однако такой заместитель не имеет неподеленной пары электронов, которая могла бы занять ВЗМО. Тoluол не может предоставить неподеленную пару электронов для участия в образовании ВЗМО. π -Электроны в толуоле имеют лишь немного более высокую энергию, чем π -электроны бензола. Правильнее рассматривать алкилбензолы как более реакционноспособные бензолы с несколько повышенной реакционной способностью. Ниже приведен механизм реакции, в которой π -электронная система бензольного кольца толуола выступает в качестве нуклеофила.

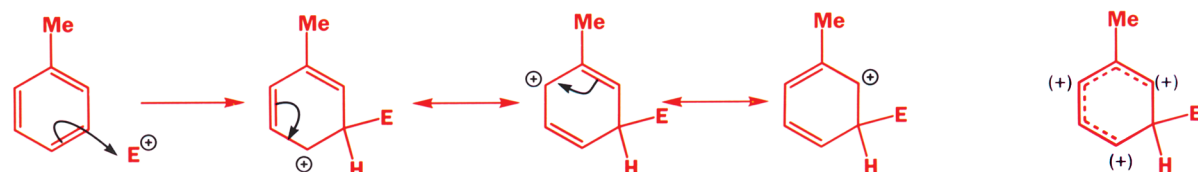


Положительный заряд в интермедиате, как обычно, делокализован по трем атомам углерода. Образующийся при протонировании толуола интермедиат можно изучить методом ЯМР в сверхкислоте, как мы делали это в случае бензола. Результат реакции в данном случае более показателен, потому что протонирование в действительности происходит в *пара*-положение.

¹⁾ Сверхсопряжение (гиперконъюгация) – сопряжение кратных связей с группой σ -связей одного атомного центра. – Прим. ред.



Углеродный атом в *орто*-положении к метильной группе имеет химический сдвиг 139,5 м. д., что только на 10 м. д. больше, чем сдвиг углерода в бензоле (129,7 м. д.). *ипсо*- и *мета*-Углеродные атомы имеют намного большие химические сдвиги, что обусловлено образованием катиона. Заряд в основном делокализован именно по этим атомам углерода, причем наиболее велика плотность положительного заряда на *ипсо*-углеродном атоме. Электрофильная атака в алкилбензолах направляется таким образом, чтобы положительный заряд мог быть делокализован на атоме углерода, связанном с алкильной группой. Этот углеродный атом – третичный, и поэтому катион устойчив (гл. 17); кроме того, такой катион может дополнительно стабилизироваться σ, π -сопряжением с алкильной группой. Эти условия полностью выполняются, если толуол атакуется в *орто*- или *пара*-положение, и не выполняются, если атака происходит по *мета*-положению.



Теперь заряд делокализован по трем атомам углерода, среди которых нет *ипсо*-углеродного атома и невозможно σ, π -сопряжение с алкильной группой. Эта ситуация не хуже ситуации в бензоле, но толуол реагирует с электрофилами по *орто*- и *пара*-положениям примерно в 10^3 раз быстрее бензола. Эти интермедиаты можно использовать как модели переходных состояний реакций электрофильного замещения в толуоле, как мы уже это делали ранее для фениловых эфиров. Переходные состояния для *орто*- и *пара*-атаки имеют положительный заряд на *ипсо*-углеродном атоме, но для *мета*-замещения это не так.

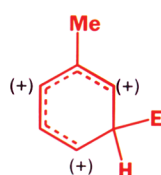
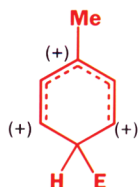
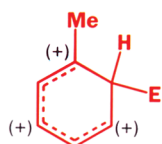
благоприятные по структуре интермедиаты для

менее благоприятный интермедиат для

орто-замещения

пара-замещения

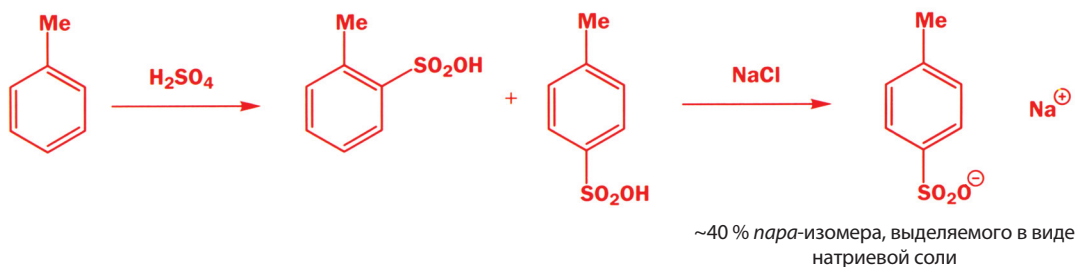
мета-замещения



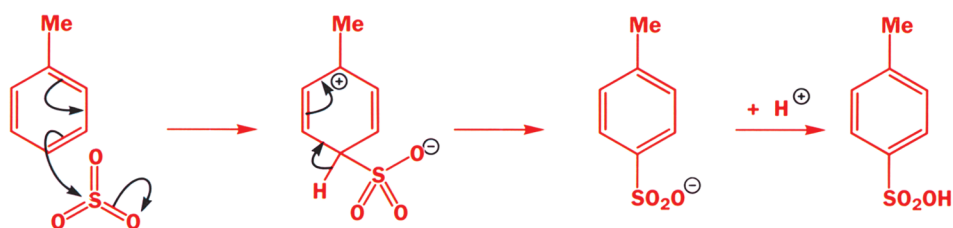
Сульфирование толуола

Прямое сульфирование толуола концентрированной серной кислотой приводит к смеси *орто*- и *пара*-сульфокислот; из них ~40 % составляет *n*-толуолсульфокислота, которую можно выделить в виде натриевой соли. Свободная *n*-толуолсульфокислота намного более удобна в использовании, чем маслообразная и вызывающая коррозию серная кислота или сиропообразная фосфорная кислота. Эта твердая сильная органическая кислота применяется

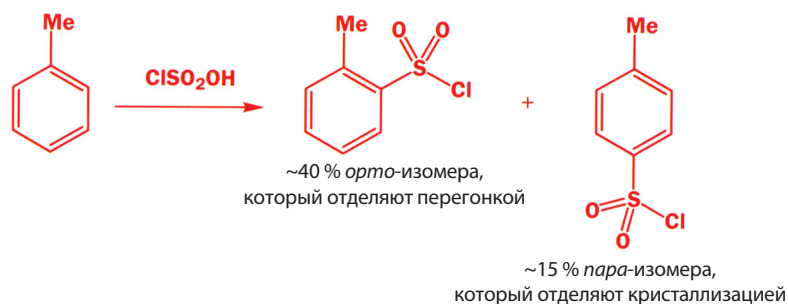
в катализе. Она используется в синтезе ацеталей (гл. 14, т. 1) и в реакциях элиминирования спиртов по E1-механизму (гл. 19). Ее обычно обозначают как TsOH или PTSA.



Можно использовать в качестве электрофила SO_3 , тогда образуется показанный ниже интермедиат с зарядом в *ипсо*-положении, стабилизированным метильной группой. Позже мы увидим, что эта стадия обратима.



n-Толуолсульфонатная группа (OTs) является важной уходящей группой, если вы хотите провести реакцию $\text{S}_{\text{N}}2$ -нуклеофильного замещения OH-группы в спирте (гл. 17). Хлорангидрид этой кислоты (тозилхлорид, TsCl) может быть получен из кислоты стандартным методом – при обработке PCl_5 . Его можно получить и непосредственно из толуола сульфированием его хлорсульфоновой кислотой (ClSO_3H). Эта реакция приводит к преимущественному образованию *орто*-изомера сульфохлорида, который отделяется при перегонке.

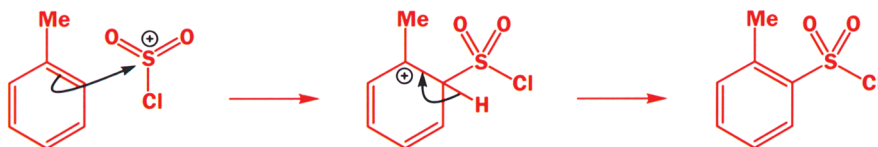


Добавления кислот Льюиса не требуется, поскольку хлорсульфоновая кислота, будучи очень сильной кислотой, протонирует сама себя с образованием электрофила. Поэтому и происходит хлорсульфонилирование, а не сульфирование, так как протонированная OH-группа является лучшей уходящей группой, чем Cl.

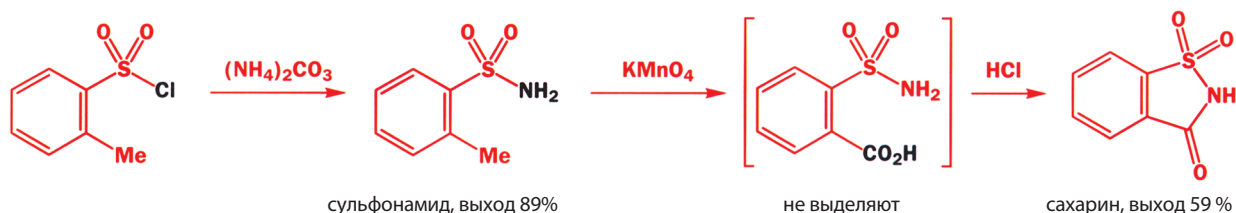


При изображении механизма этой реакции мы снова получаем положительный заряд на *ипсо*-углеродном атоме. Нет необходимости обрабатывать

реакционную смесь NaCl, поскольку основной продукт (*орто*-толуолсульфохлорид) отделяется перегонкой.



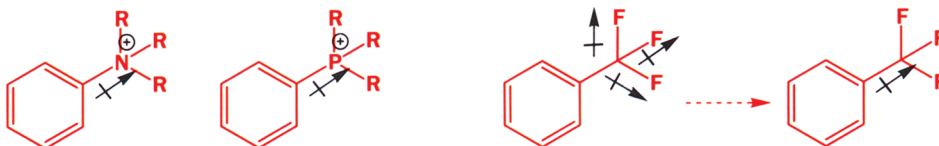
Предпочтительность образования продукта *пара*-замещения в реакции сульфирования и продукта *орто*-замещения в реакции хлорсульфонилования является первым свидетельством того, что реакция сульфирования обратима, и далее этот факт будет обсужден более подробно. Образование *орто*-изомера как основного продукта реакции хлорсульфонилования имеет важное значение, поскольку это вещество необходимо для синтеза сахарина, первого и до сих пор одного из лучших заменителей сахара.



Все реакции в этой цепи превращений вам известны за исключением окисления действием KMnO_4 (гл. 25) до карбоновых кислот. Образование сульфонамида по механизму подобно образованию амида карбоновой кислоты. Этот синтез обсуждается в гл. 25.

Электроноакцепторные заместители приводят к образованию продуктов *мета*-замещения

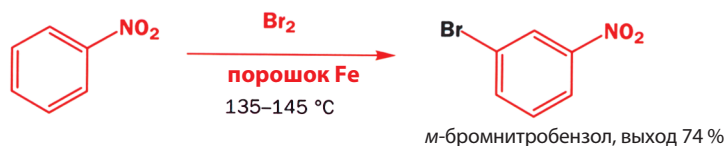
Некоторые заместители (X) влияют на распределение электронной плотности в бензольном кольце вследствие простой поляризации σ -связи Ar-X , обусловленной высокой электроотрицательностью X (таких заместителей мало). Наиболее важным из них является CF_3 -группа; к этой же категории относятся аммониевая (R_3N^+) и фосфониевая (R_3P^+) группировки. Связи Ar-N^+ и Ar-P^+ , очевидно, поляризованы вследствие положительного заряда на гетероатоме, а связь Ar-C в Ar-CF_3 поляризована действием CF_3 -группы, поскольку три высокоэлектроотрицательных атома фтора поляризуют связи C-F так сильно, что связь Ar-C поляризуется тоже.



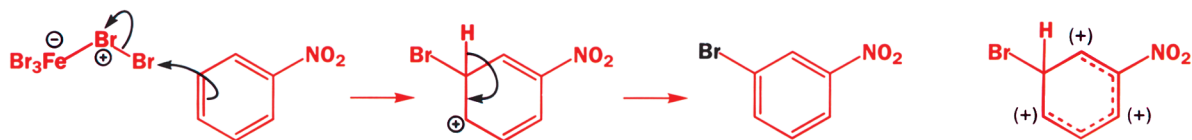
Эти группы направляют электрофилы в *мета*-положение и уменьшают реакционную способность аренов. Нитрование трифторметилбензола приводит с практически количественным выходом к образованию *мета*-нитрозамещенного соединения; продукты *орто*- или *пара*-замещения в сколько-нибудь значительных количествах не образуются. Эта реакция важна, поскольку восстановление полученного продукта (гл. 24) приводит к амину также с очень хорошим выходом.

Нитрогруппа уменьшает электронную плотность π -системы бензольного кольца и, следовательно, делает его менее реакционноспособным по отношению к любым электрофилам. Поэтому она дезактивирует арены по отношению к электрофильной атаке. Наиболее сильно электронная плотность понижена в *орто*- и *пара*-положениях, в меньшей степени обеднены элетронами *мета*-положения. Поэтому нитрогруппа и является *мета*-ориентантом. В реакции нитрования бензола введение второй нитротруппы затруднено по сравнению с введением первой, и повторим еще раз, что вторая нитрогруппа входит в *мета*-положение к первой.

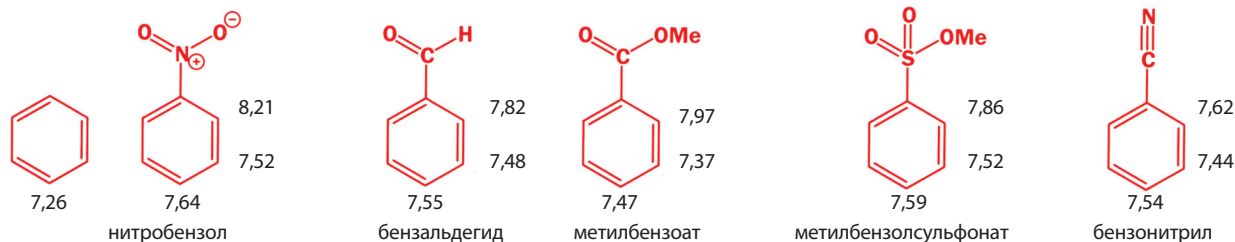
Другим аналогичным примером является реакция бромирования нитробензола, которая приводит к образованию *м*-бромнитробензола с высоким выходом. Одновременное использование брома и порошка железа позволяет получить необходимую кислоту Льюиса (FeBr_3), а высокая температура (температура кипения нитробензола $\sim 200^\circ\text{C}$) необходима для более быстрого протекания этой неблагоприятной реакции.



Рисуя механизм этой реакции, нужно помнить, что положительный заряд в интермедиате не должен быть делокализован на атоме углерода, к которому присоединена нитрогруппа.



Нитрогруппа – лишь одна из многих *мета*-ориентирующих групп, дезактивирующих ароматическое ядро по отношению к электрофильной атаке за счет отрицательного эффекта сопряжения. К их числу относятся также карбонильные группы (альдегиды, кетоны, сложные эфиры и т. п.), цианогруппа и сульфогруппа; сдвиги ароматических протонов в их спектрах ЯМР ^1H подтверждают, что все эти группы уменьшают электронную плотность преимущественно в *орто*- и *пара*-положениях.

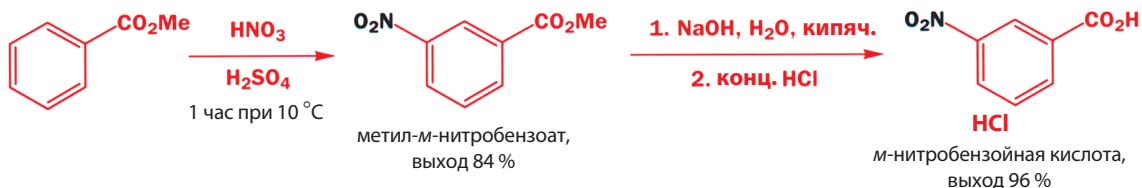


Следует отметить:

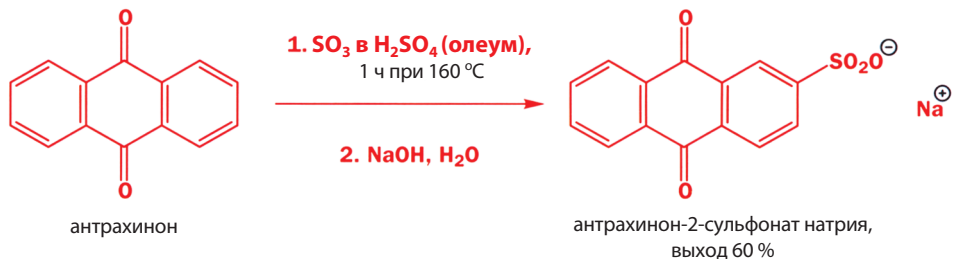
- каждое из этих соединений содержит фрагмент $\text{Ph}-\text{X}=\text{Y}$, где Y – электроотрицательный элемент, обычно кислород;
- в каждом из таких соединений все протоны ароматического кольца дают сигналы ЯМР в более слабом поле, чем бензол (т. е. имеют больший химический сдвиг);

- протоны менее экранированы, чем в бензоле, поскольку электронная плотность на атомах углерода меньше;
- протоны в *мета*-положениях имеют самую меньшую величину химического сдвига, а следовательно, электронная плотность на них наибольшая.

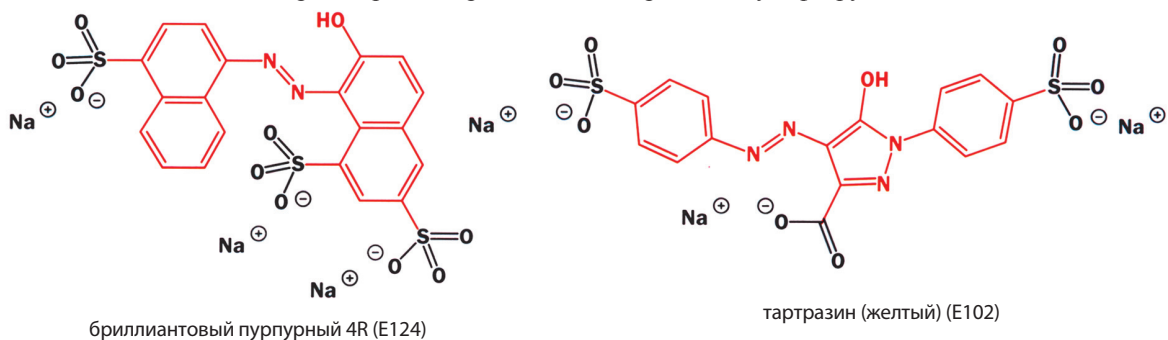
Нитрогруппа – самый сильный электроноакцептор из всех этих групп, а некоторые другие соединения с такими группами по реакционной способности (в *мета*-положение, конечно) близки к самому бензолу. Так, метилбензоат легко нитруется, образующийся эфир можно затем очень легко прогидролизовать до самой *м*-нитробензойной кислоты.



Интересным примером сульфирования кетонов является реакция с антрахиноном, структурный фрагмент которого содержится во многих красителях. Сульфогруппа обуславливает их растворимость в воде. Для сульфирования можно использовать олеум при 160 °C; при этом происходит сульфирование в одно из четырех эквивалентных положений двух бензольных колец. Это *мета*-положения по отношению к одной карбонильной группе, но *пара*-положения по отношению к другой.



Выход в этой реакции не очень высокий, и основным побочным продуктом является непрореагировавший антрахинон, что показывает, насколько неакционноспособно это соединение даже в таких жестких условиях. В гл. 7 вы видели, что красителями обычно являются высокосопряженные молекулы, часто содержащие ароматические циклы. Ниже приведены два примера водорастворимых красителей, содержащих сульфогруппы.

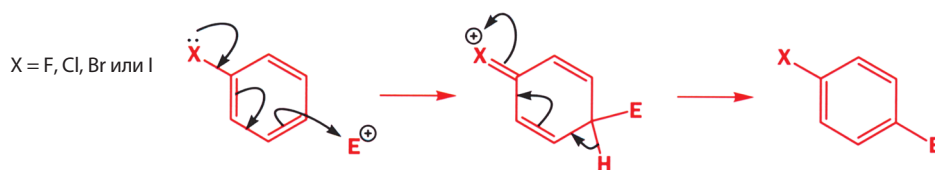


Эти красители содержат также азогруппу (–N=N–), и мы скоро вернемся к ней. Теперь же нам предстоит рассмотреть еще одну группу заместителей

в ароматическом цикле. Они являются *орто*, *пара*-ориентантами, но дезактивируют арены в реакциях электрофильного замещения. Это галогены.

Галогены (F, Cl, Br и I) – и доноры, и акцепторы электронов

Галогены дезактивируют бензольное кольцо по отношению к электрофильной атаке, но являются *орто*, *пара*-ориентантами. Единственный вариант, при котором это возможно, – наличие у галогенов двух противоположных эффектов, а именно: электронодонорного мезомерного и электроноакцепторного индуктивного. Атомы галогенов имеют по три неподеленные пары электронов, одна из которых может сопрягаться с ароматическим циклом, подобно тому как это происходит в феноле или анилине. При рассмотрении величины этого эффекта сопряжения необходимо учесть два взаимосвязанных аспекта: размер орбитали, несущей неподеленную пару электронов, и электроотрицательность атома галогена.



Если заместителями являются Cl, Br или I, имеется несоответствие в размерах, и, следовательно, плохое перекрывание между $2p$ -орбиталями атомов углерода и p -орбиталями атома галогена ($3p$ у хлора, $4p$ у брома и $5p$ у иода). Несоответствие размеров хорошо иллюстрируется сравнением реакционной способности анилина и хлорбензола: хлор и азот имеют примерно одинаковую электроотрицательность, но анилин значительно более реакционноспособен, чем хлорбензол, из-за лучшего перекрывания между $2p$ -орбиталями углерода и азота.

$2p$ -Орбиталь атома фтора имеет подходящий размер для перекрывания с $2p$ -орбиталью атома углерода, но орбиталь атома фтора имеет значительно более низкую энергию, чем орбиталь атома углерода, поскольку фтор очень электроотрицателен. Чем более электроотрицателен заместитель, тем больше его отрицательный индуктивный эффект. Когда мы рассматривали анилин и фенол, мы не отмечали смещения электронов под действием индуктивного эффекта, хотя и кислород, и азот очень электроотрицательны. Электронодонорный мезомерный эффект в случае анилина и фенола был значительно больше, чем индуктивный, так что оба соединения оказывались намного более реакционноспособны по отношению к электрофилам, чем бензол. Однако мы отмечали, что анилин более реакционноспособен, чем фенол, поскольку азот менее электроотрицателен, чем кислород. Поэтому азот является лучшим донором электронов в π -систему.

Что мы должны ожидать в случае реакций фторбензола с этой точки зрения? Наиболее обеднены электронами вследствие индуктивного эффекта *орто*-положения, далее следуют *мета*-положения и затем *пара*-положение. Любое сопряжение неподеленной пары электронов атома фтора с π -системой должно увеличивать электронную плотность в *орто*- и *пара*-положениях. Оба эффекта благоприятствуют замещению в *пара*-положение, и замещение в основном происходит именно туда. Но будет ли ароматический цикл фторбензола более или менее реакционноспособным, чем бензол? Это сказать трудно. Иногда фторбензол более реакционноспособен по *пара*-положению, чем бензол

(например, в реакциях протонного обмена или при ацилировании, см. ниже), а иногда – менее реакционноспособен, чем бензол (например, в реакции нитрования). Во всех случаях фторбензол значительно более реакционноспособен, чем другие галогенбензолы. Мы понимаем, что это довольно неожиданный вывод, но факты подтверждают его.

Данные по скорости и продуктам реакции нитрования галогенбензолов (табл. 22.3) ясно показывают наличие двух противоположных электронных эффектов.

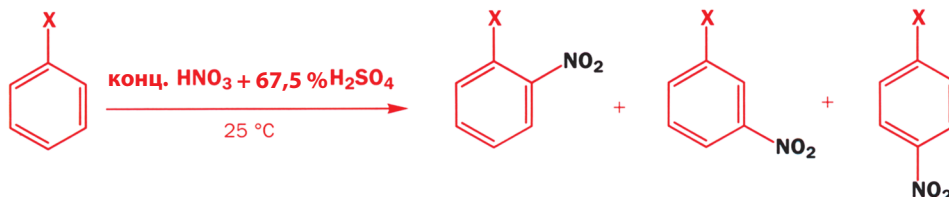
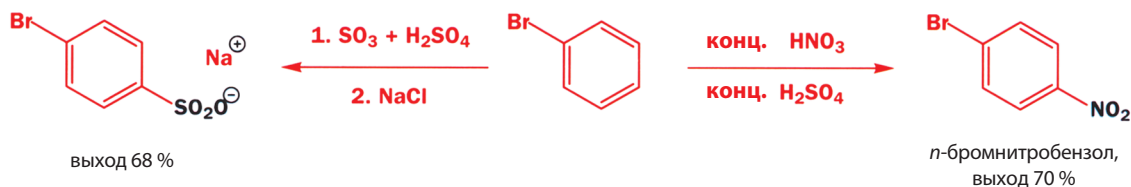


Таблица 22.3. Нитрование галогенбензолов

Соединение	Выход образующегося продукта, %			Скорость реакции нитрования (по отношению к бензолу)
	<i>орто</i>	<i>мета</i>	<i>пара</i>	
PhF	13	0,6	86	0,18
PhCl	35	0,9	64	0,064
PhBr	43	0,9	56	0,060
PhI	45	1,3	54	0,12

- Доля продукта *орто*-замещения увеличивается от фторбензола к иодбензолу. Можно было ожидать, что количество *орто*-изомера будет уменьшаться с увеличением размера атома галогена, поскольку возрастают пространственные затруднения в *орто*-положении, но ясно, что это не так. Наблюдаемую закономерность можно объяснить большим индуктивным эффектом более электроотрицательных атомов (F, Cl), сильнее уменьшающих электронную плотность в *орто*-положениях.
- Относительная скорость замещения изменяется U-образно: фторбензол нитруется наиболее быстро (но не быстрее бензола), за ним следует иод-, затем хлор- и затем бромбензолы. Это результат действия двух противоположных эффектов: электронодонорного мезомерного и электроноакцепторного индуктивного.

На практике, обычно в этих реакциях можно получить высокий выход продукта *пара*-замещения. Как нитрование, так и сульфирование бромбензола приводит к образованию продуктов с выходом, достаточно высоким, чтобы сделать синтез бессмысленным занятием. Хотя часто считается нежелательным образование в реакции смеси продуктов, в реакциях электрофильного ароматического замещения отделить основной продукт обычно достаточно просто.



n-Бромбензолсульфонат натрия получают с выходом 68 % перекристаллизацией натриевой соли из воды, а *n*-бромнитробензол, образующийся с выходом 70 %, отделяют от *орто*-изомера перекристаллизацией из EtOH.

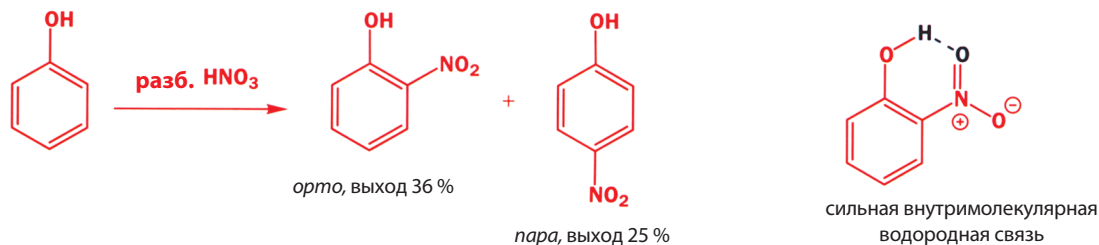
• Направление замещения и активирующие эффекты заместителей

В таблице обобщены данные, которые мы описываем терминами *активация* и *ориентация при замещении*.

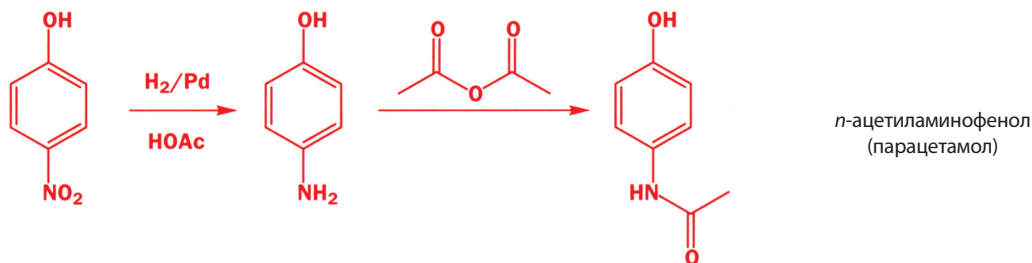
Электронный эффект	Примеры	Активация или дезактивация	Ориентация замещения
Мезомерные доноры	$-\text{NR}_2$, $-\text{OR}$	Сильная активация	Только <i>орто</i> и <i>пара</i>
Индуктивные доноры	Алкильные группы	Активация	В основном <i>орто</i> , <i>пара</i> и немного <i>мета</i>
Мезомерные доноры и одновременно индуктивные акцепторы	F, Cl, Br и I	Дезактивация	<i>орто</i> и (преимущественно) <i>пара</i>
Индуктивные акцепторы	$-\text{CF}_3$, $-\text{NR}_3^+$	Дезактивация	Только <i>мета</i>
Мезомерные акцепторы	$-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}$, $-\text{SO}_3\text{R}$	Сильная дезактивация	Только <i>мета</i>

Почему некоторые реакции останавливаются на стадии монозамещения?

Такие реакции, как нитрование, сульфирование и ацилирование по Фриделю–Крафтсу, приводят к введению в молекулу сильно дезактивирующих заместителей. Эти реакции останавливаются строго на стадии замещения одного атома водорода, если в молекуле нет сильно активирующих заместителей. Но даже и тогда реакцию можно остановить после первого замещения. Нитрование фенола трудно контролировать, поскольку OH-группа является сильно активирующей и поскольку концентрированная азотная кислота окисляет фенол. В этих случаях используют разбавленную азотную кислоту. Концентрация NO_2^+ будет небольшой, но для такого реакционноспособного бензольного кольца это не важно.

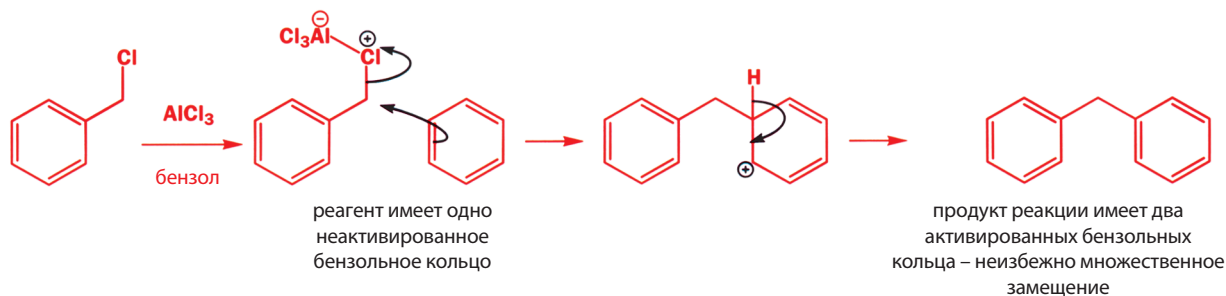


В результате образуется смесь *орто*- и *пара*-нитрофенолов, из которой *орто*-изомер выделяют перегонкой с паром. Сильная внутримолекулярная

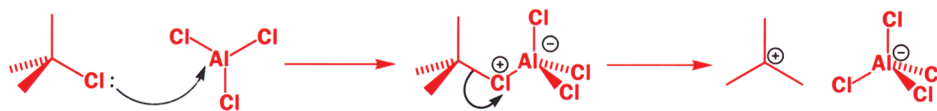


водородная связь уменьшает доступность ОН-группы для межмолекулярного водородного связывания, и *орто*-изомер имеет более низкую температуру кипения. Оставшийся *n*-нитрофенол используется в производстве болеутоляющего препарата парацетамола.

Введение слабо электроноакцепторных групп, таких как галогены, можно остановить на стадии первого замещения, но в присутствии сильно активирующих заместителей, таких как ОН или NH_2 , происходит многократное замещение. В случае введения электронодонорных заместителей опасность множественного замещения имеется всегда. Однако эта опасность не представляет серьезной проблемы, поскольку не существует хороших электрофильных реагентов для введения в ароматическое ядро таких сильно активирующих заместителей, как ОН или NH_2 . Теперь вы видите, почему присоединение азота в виде дезактивирующей нитрогруппы является большим преимуществом. Единственная реакция электрофильного ароматического замещения, в которой многократное замещение представляет серьезную проблему, – это реакции алкилирования по Фриделю–Крафтсу. Получение дифенилметана из бензола и бензилхлорида могло бы быть прекрасной реакцией, но продукт имеет в своем составе два бензольных кольца, каждое из которых более реакционноспособно, чем сам бензол. В лучшем случае в этой реакции удастся получить 50 %-ный выход, и то для этого требуется использовать большой избыток бензола, чтобы он мог успешно конкурировать с продуктом за реагент.



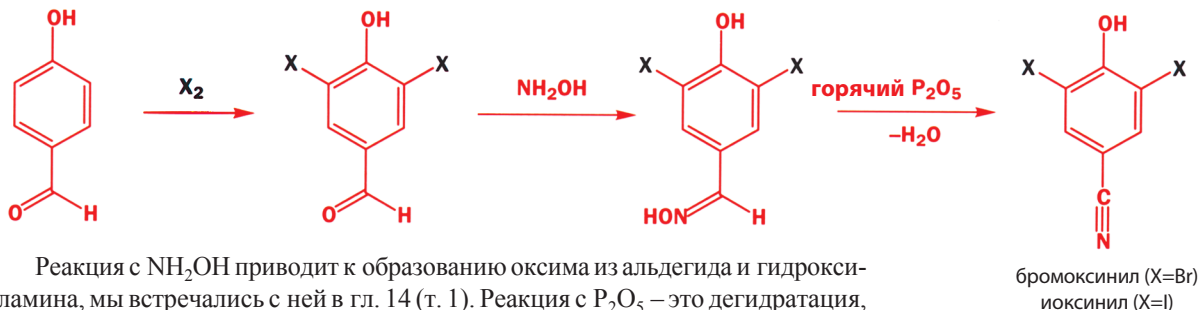
Мы изобразили замещение при бензильном центре как $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакцию, как это и должно быть для первичного алкилгалогенида. Однако в случае устойчивого бензильного катиона возможна и $\text{S}_{\text{N}}1$ -реакция. Алкилирование по Фриделю–Крафтсу эффективно протекает в случае относительно устойчивых катионов, особенно третичных катионов. Катион можно генерировать различными способами, например протонированием алкенов, путем катализируемого кислотой разложения третичных спиртов или посредством катализируемого кислотами Льюиса расщепления *трет*-алкилхлоридов.



Согласованное или несогласованное действие двух или большего числа заместителей

Мы можем на качественном уровне объединить ориентирующие эффекты двух или большего количества заместителей. В некоторых случаях оба заместителя ориентируют замещение в одни и те же положения, как в синтезе бромоксирила и иоксирила (это контактные гербициды, особенно успешно используемые на яровых посевах для уничтожения сорняков, устойчивых

к другим гербицидам). Оба этих соединения можно получить галогенированием *n*-гидроксibenзальдегида. Альдегидная группа является *мета*-ориентантом, а OH-группа – *орто*-ориентантом, так что оба они ориентируют замещение в одно и то же положение. Альдегидная группа дезактивирует кольцо, зато OH-группа – активирует.



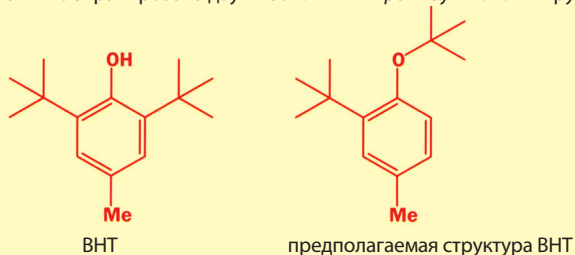
Реакция с NH_2OH приводит к образованию оксима из альдегида и гидроксиламина, мы встречались с ней в гл. 14 (т. 1). Реакция с P_2O_5 – это дегидратация, соединение фосфора используется для удаления образующейся воды.

В других случаях заместители конкурируют, ориентируя замещение в различные положения. Например, в синтезе консерванта ВНТ (т. 1, с. 45) из 4-метилфенола (*n*-крезола) реакцией алкилирования по Фриделю–Крафтсу метильная и гидроксильная группы субстрата направляют замещение каждая в *орто*-положение по отношению к себе. Но OH-группа ориентирует замещение намного сильнее, чем метильная группа, поскольку обладает неподеленной парой электронов, так что она «выигрывает» и ориентирует электрофил (*трет*-бутильный катион) в *орто*-положение по отношению к себе. *трет*-Бутильный катион можно получить из алкена или *трет*-бутанола при обработке их протонной кислотой либо из *трет*-бутилхлорида в присутствии AlCl_3 .



ВНТ – пример ошибочного определения структуры?

Когда ВНТ и другие подобные фенолы были впервые получены в 1940-х гг., химики не были уверены в их структуре. Химическую брутто-формулу можно было определить по результатам элементного анализа, но метод ЯМР, позволяющий быстро определить строение, тогда еще не был открыт. Сомнения возникли в связи с тем, что эти соединения не вступали в обычные реакции, которые были «тестами» на фенолы. Например, они не растворялись в водной щелочи. Химики полагали, что вторая *трет*-бутильная группа присоединяется к кислороду с образованием простого эфира. ВНТ вел себя отлично от других фенолов, поскольку OH-группа пространственно сильно экранирована двумя большими *трет*-бутильными группами.

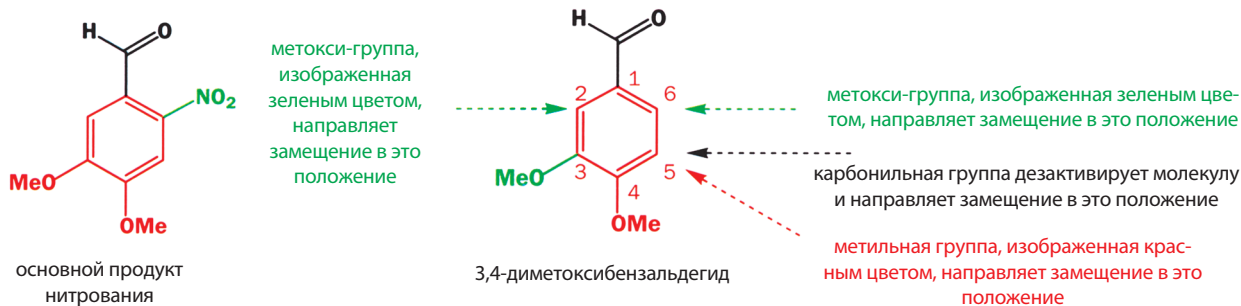


Даже активирующие группы со «смягченным» донорным мезомерным эффектом, подобные амидной группе $-\text{NHCOMe}$, будут в конкуренции «побеждать» дезактивирующие группы или активирующие алкильные группы. Бромирование этого анилида протекает в *орто*-положение к группе $-\text{NHCOMe}$, но в *мета*-положение по отношению к метильной группе.



Если вы находитесь в баре и кто-нибудь ищет с вами ссоры, вам не поможет то, что безобидный маленький человек в углу будет предпочитать не вступать в драку. Агрессивные OH^- и NR_2 -группы действуют намного сильнее, чем безобидные Br или карбонильные группы в других положениях молекулы.

Рассматривая любое ароматическое соединение, в первую очередь нужно анализировать электронные эффекты заместителей и лишь затем – пространственные эффекты. Что касается электронных эффектов, то, в общем, любые активирующие эффекты более важны, чем дезактивирующие. Например, показанный ниже альдегид имеет три заместителя: две метоксигруппы, которые ориентируют замещение в *орто*- и *пара*-положения, и альдегидную группу, которая является *мета*-ориентантом.



Несмотря на тот факт, что альдегидная группа уменьшает электронную плотность в положениях 2 и 6, нитрование все-таки протекает по положению С-6. Активирующий эффект метоксильных групп преобладает, и поэтому выбирать нужно между положениями С-2, С-5 и С-6. Теперь рассмотрим пространственные факторы: группа $-\text{OMe}$ блокирует *орто*-положения по отношению к ней больше, чем карбонильная группа, поскольку реакция по С-2 и С-5 приводила бы к соединениям с тремя соседними заместителями. Вот почему замещение протекает в положение 6.

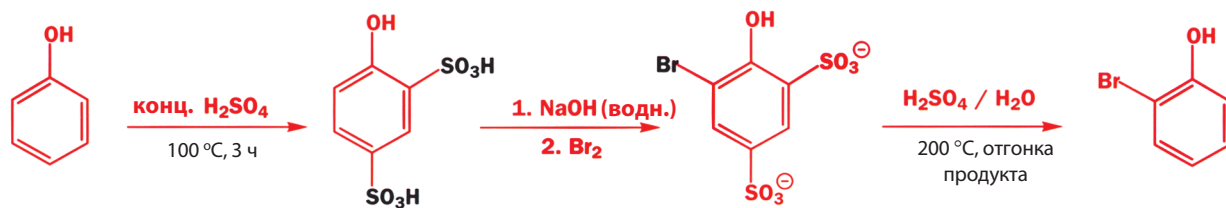
Обзор важнейших реакций с учетом селективности

Теперь вернемся к основным реакциям электрофильного ароматического замещения и рассмотрим их с учетом селективности.

Сульфирование

Природа электрофила в реакциях сульфирования, вероятно, изменяется в зависимости от количества присутствующей воды. Конечно, в случае олеума (дымящая серная кислота, концентрированная серная кислота с добавлением триоксида серы) и растворов триоксида серы в органических растворителях электрофилом является сам триоксид серы (SO_3). Когда присутствует большее количество воды, можно предположить существование H_3SO_4^+ и $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$. Важное различие между реакциями сульфирования в других примерах электрофильного замещения состоит в том, что сульфирование обратимо. Это можно использовать, поскольку большая сульфогруппа действует как блокирующая группа и может быть легко удалена. Смешивание брома и фенола при комнатной температуре приводит к образованию трибромзамещен-

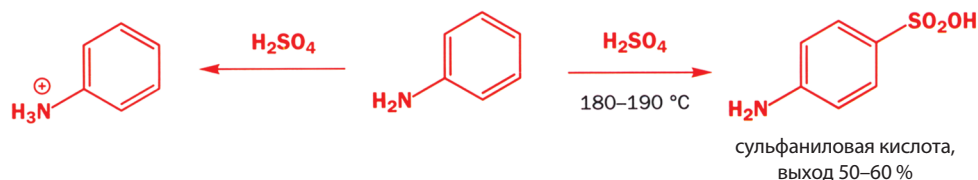
ного продукта. Продукт *орто*-замещения можно получить с использованием реакции сульфирования.



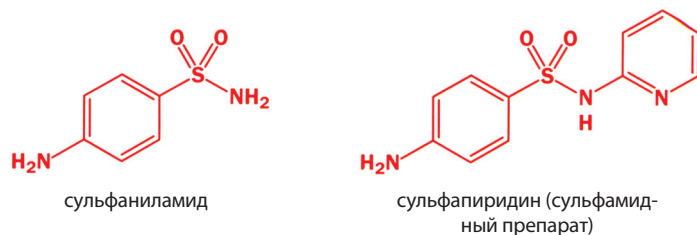
Сначала фенол дважды сульфруется – введение первой сульфогруппы (в *пара*-положение к ОН-группе) дезактивирует кольцо, делая введение второй группы (в *орто*-положение к ОН-группе и в *мета*-положение к первой сульфогруппе) более трудным, а введение третьей группы еще более затруднено, поэтому можно выделить фенолдисульфокислоту. Затем на стадии бромирования ОН-группа направляет замещение в *орто*- и *пара*-положения, но свободно только одно *орто*-положение, куда и атакует бром. Гидроксид натрия необходим для депротонирования сульфокислотных групп, чтобы сделать их менее дезактивирующими. Реакция сульфирования обратима, и на последней стадии отщепление сульфогрупп завершает процесс, причем отгоняется относительно более летучий 2-бромфенол.

■ Обратимость сульфирования в присутствии серной кислоты может быть причиной более высокого выхода продукта сульфирования толуола действием H_2SO_4 по сравнению с ClSO_3H (с. 152).

Возможно даже прямое сульфирование ароматических аминов. Это очень удивительно, поскольку в серной кислоте амин должен быть практически полностью протонирован. Протонированный амин должен реагировать по *мета*-положению, подобно PhNMe_3^+ , но в действительности в этой реакции образуется *пара*-сульфокислота.



Существует два возможных объяснения этого факта: либо очень незначительное количество непротонированного амина очень быстро реагирует с SO_3 в *пара*-положение, либо, поскольку реакция обратима, образуется *пара*-изомер, так как он термодинамически более устойчив за счет делокализации и меньших пространственных затруднений. Продукт этой реакции практически важен, поскольку амиды, полученные из него, были первыми антибактериальными сульфамидными препаратами.

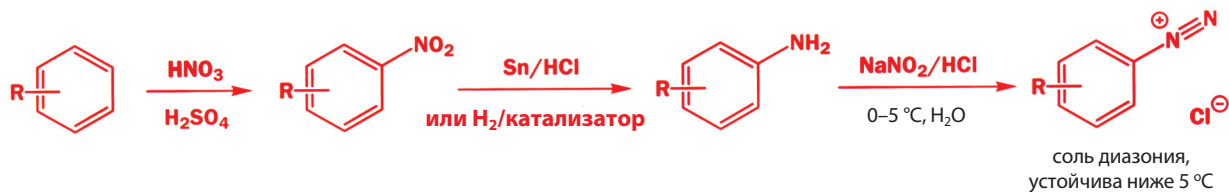


Ароматическое нитрование и азосочетание

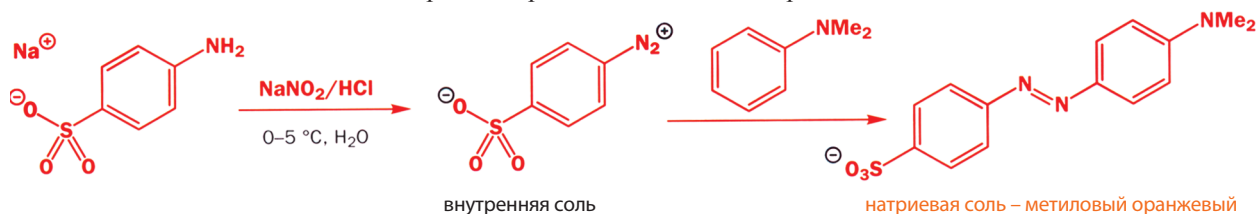
Мы уже знаем, что нитрование дает возможность получать ароматические амины путем восстановления нитрогруппы. В гл. 23 вы встретитесь с дальнейшими превращениями этих аминов в соли диазония, которые используются как субстраты в реакциях нуклеофильного ароматического замещения по

■ Механизм образования NO^+ обсуждался в гл. 21.

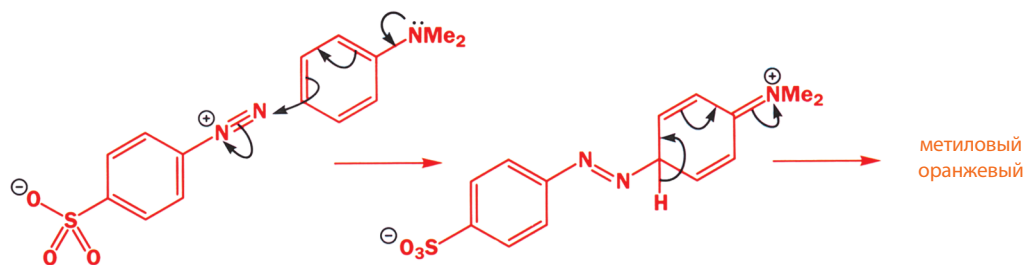
$\text{S}_{\text{N}}1$ -механизму с потерей молекулы азота. В данной главе нам необходимо рассмотреть их потенциал в реакциях электрофильного ароматического замещения без потери азота, так как это приводит к получению важных азокрасителей. Обработка амина азотистой кислотой ($\text{HON}=\text{O}$) при температуре около 0°C приводит к образованию солей диазония.



Диазониевые соли являются эффективными электрофилами по отношению к активированным ароматическим кольцам аминов или фенолов. Таким образом получают азокрасители. Диазотирование соли сульфаниловой кислоты, которую мы уже получали сульфированием анилина, дает внутреннюю соль, которая затем «сочетается» с N,N -диметиланилином с образованием водорастворимого красителя метилового оранжевого.



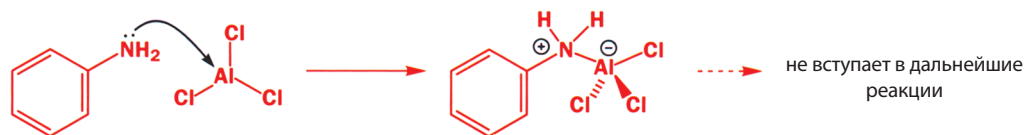
Электрофильное замещение однозначно протекает по *para*-положению активированного пространственно затрудненного диалкиламина. Отметим, что нуклеофильная атака должна протекать по концевому атому азота, чтобы не возникал пятивалентный азот.



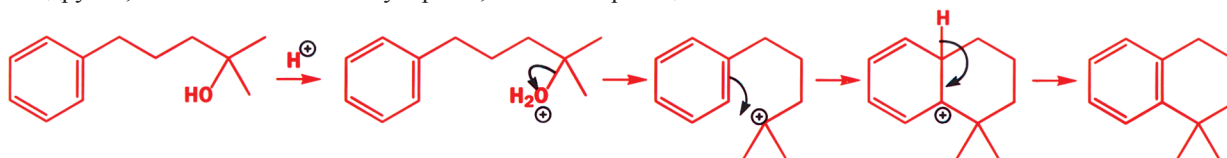
Атомы кислорода и азота заместителей могут образовывать комплексы с катализатором

В реакциях алкилирования по Фриделю–Крафтсу с использованием алкенов и спиртов в сочетании с сильными кислотами OH - и NH_2 -группы активируют ароматический цикл для электрофильной атаки и направляют замещение в *орто*- и *пара*-положения. Однако в реакциях алкилирования по Фриделю–Крафтсу с использованием *трет*-алкилхлоридов и AlCl_3 реакция протекает ненамного быстрее, чем алкилирование незамещенного бензола. Это означает, что OH -группа очень слабо влияет на эту реакцию. Причина в том, что атом кислорода фенола также может образовывать комплекс с кислотой Льюиса. Алкилирование аминов по Фриделю–Крафтсу протекает еще хуже, а иногда не протекает вообще, из-за того что аминный азот образует более прочный

комплекс с кислотой Льюиса, чем фенольный кислород. В этом комплексе электроны π -системы бензольного кольца смещены в сторону положительно заряженного атома азота, который не является донором электронов в отличие от нейтрального атома азота.

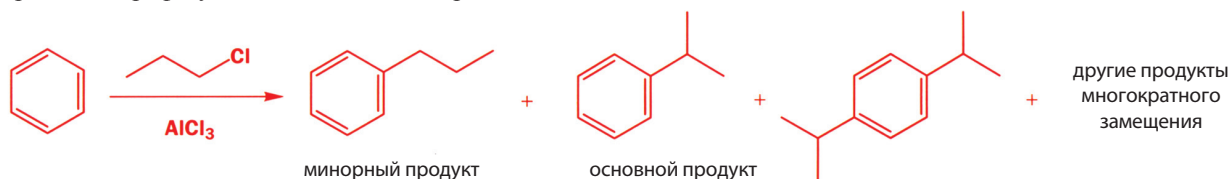


Алкилирование по Фриделю–Крафтсу особенно часто используется для получения полициклических соединений. Обычно это внутримолекулярная реакция, в которой электрофил и ароматическая система являются частями одного и того же соединения. Ряд примеров таких реакций обсуждается в гл. 51 (т. 3). Простой пример показывает общую идею этого подхода: внутримолекулярное алкилирование по Фриделю–Крафтсу протекает быстрее, чем другие, неизбежно межмолекулярные, побочные реакции.

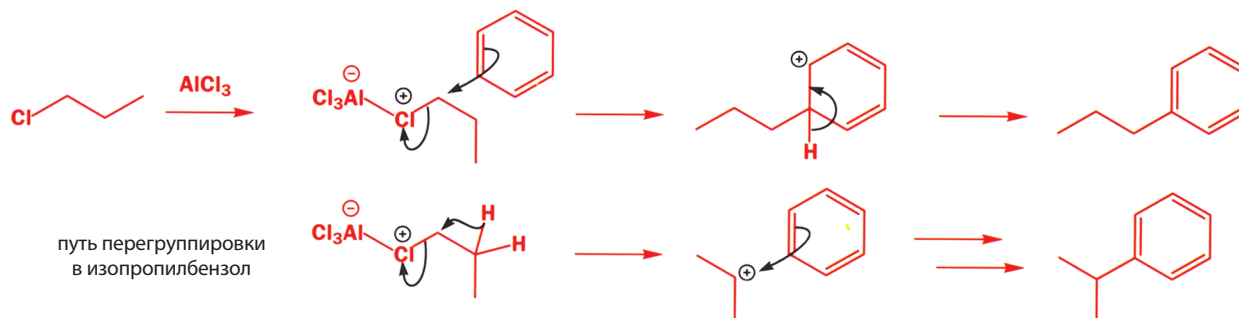


Алкилирование по Фриделю–Крафтсу нельзя использовать в случае первичных алкилгалогенидов

Даже если вы успешно предотвратили протекание множественного замещения в реакциях алкилирования по Фриделю–Крафтсу, остается вторая, более серьезная проблема – алкильные катионы часто перегруппировываются с образованием более устойчивых катионов. Более подробно мы изучим эти перегруппировки в гл. 37, а пока просто рассмотрим алкилирование по Фриделю–Крафтсу с использованием первичного алкилгалогенида.

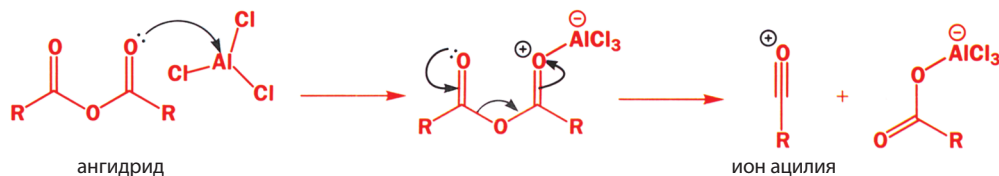


Основным продуктом реакции является изопропилбензол – его образуется примерно вдвое больше, чем *n*-пропилбензола. Перегруппировка протекает, поскольку первичный катион в растворе не может существовать (гл. 17, т. 1), так что комплекс алкилгалогенид– AlCl_3 должен или реагировать напрямую, или перегруппировываться с образованием более устойчивого вторичного карбокатиона.

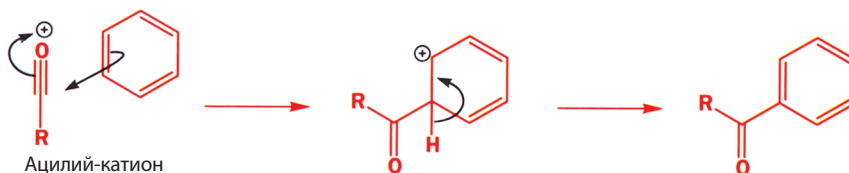


Ацилирование по Фриделю–Крафтсу намного более надежно

Ацилирование по Фриделю–Крафтсу, т. е. введение в ароматический цикл ацильной группы ($\text{RCO}-$), намного более полезная реакция. Вместо алкилхлоридов здесь используются ацилхлориды (хлорангидриды карбоновых кислот) или ангидриды кислот в присутствии кислот Льюиса, необходимых для образования реакционноспособного иона ацилия. Мы уже рассматривали действие ацилхлорида (с. 139), здесь приведена реакция ангидрида.



Ацилий-катион атакует затем ароматическую систему по обычному пути. Многократное замещение редко вызывает трудности, поскольку дезактивированный сопряженный кетон намного менее реакционноспособен, чем бензол.



Для получения кетокислот можно использовать циклические ангидриды. Одна карбонильная группа используется для ацилирования, а другая – до последующей обработки образует комплекс с AlCl_3 . Таким образом получают 3-бензоилпропионовую кислоту из бензола и янтарного ангидрида.

**Преимущества ацилирования по сравнению с алкилированием**

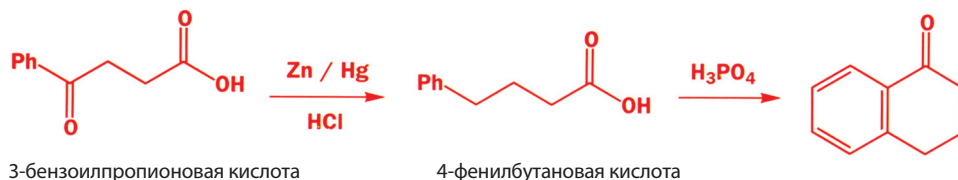
Обе трудности, свойственные реакциям алкилирования по Фриделю–Крафтсу, не возникают в случае реакций ацилирования

- Ацильная группа в продукте является акцептором электронов, что осложняет множественное замещение. Однако если кольцо слишком дезактивировано для начала реакции, то ацилирование по Фриделю–Крафтсу может оказаться вообще невозможным; так, нитробензол инертен в реакциях ацилирования по Фриделю–Крафтсу и часто используется в качестве растворителя для проведения этих реакций.
- Перегруппировки также не протекают, поскольку электрофильная частица, катион ацилия, относительно устойчив.

Поскольку реакции ацилирования с препаративной точки зрения намного более надежны, чем реакции алкилирования по Фриделю–Крафтсу, общим методом

▶ В реакциях алкилирования по Фриделю–Крафтсу с участием алкилхлоридов используются каталитические количества кислоты Льюиса. Однако при ацилировании кислота Льюиса может также образовывать комплекс с любым присутствующим атомом кислорода, в том числе с карбонильной группой продукта. В результате в реакциях ацилирования требуется использовать большее количество кислоты Льюиса – как минимум один эквивалент на каждую карбонильную группу.

введения алкильных групп в действительности является первоначальное ацилирование с последующим восстановлением карбонильной группы в метиленовую ($-\text{CH}_2-$). Например, только что полученную 3-бензоилпропионовую кислоту можно восстановить в 4-фенилбутановую кислоту при обработке смесью кислоты и амальгамы цинка. Подобные реакции обсуждаются в гл. 24. Можно провести еще одну последующую реакцию 4-фенилбутановой кислоты – внутримолекулярное ацилирование по Фриделю–Крафтсу. Внутримолекулярные реакции протекают легко, а для превращения OH -группы в хорошую уходящую группу обычно используют полифосфорную кислоту (на схеме представлена формулой H_3PO_4).

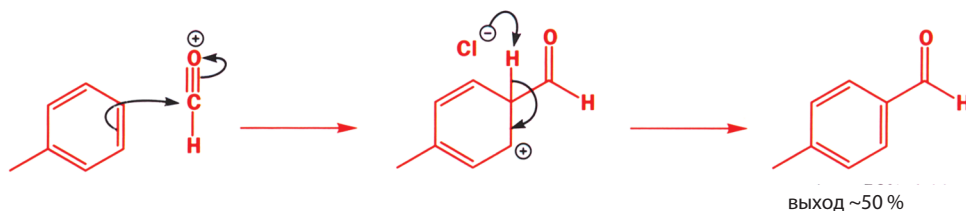


Трудности проведения реакций с участием одноуглеродных электрофилов

При использовании в качестве электрофила $\text{R}-\text{C}\equiv\text{O}^+$ образуются кетоны. Если мы хотим получить альдегид, то надо было бы использовать $\text{H}-\text{C}\equiv\text{O}^+$, но его невозможно получить из HCOCl , поскольку эта молекула неустойчива. Вместо этого можно генерировать такую частицу, пропуская монооксид углерода и хлороводород через смесь ароматического углеводорода, кислоты Льюиса и сокатализатора, в качестве которого обычно используется хлорид меди(I). Хлорид меди(I), как известно, образует комплекс с монооксидом углерода, и это, вероятно, ускоряет каталитическую стадию.



Эта реакция, известная под названием **реакция Гаттермана–Коха**, неприменима в случае фенолов или ароматических аминов, поскольку они образуют комплексы с кислотой Льюиса. Она хорошо работает для ароматических углеводородов и используется в промышленности для получения бензальдегида и показанного ниже *n*-толуолкарбальдегида.



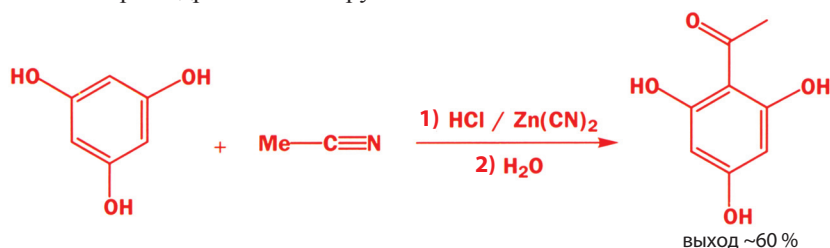
Для более реакционноспособных ароматических систем, таких как фенолы (но не амины), используется вариант этой реакции, называемый реакцией Гаттермана. Вместо протонированного монооксида углерода используется протонированный циановодород (эти две молекулы изоэлектронны). Реакция протекает через иминиевый интермедиат ($\text{ArCH}=\text{NH}$), который в условиях реакции гидролизует в альдегид (см. т. 1, с. 479). Когда в реакцию вводятся такие реакционноспособные ароматические соединения, как фенолы, нет необходимости использовать более сильную кислоту Льюиса, чем хлорид

■ Людвиг Гаттерман (1860–1920), работавший в Фрайбурге, любил рисковать. Он получил и исследовал представляющий опасность вследствие своей взрывчатости NCl_3 и отметил странный вкус, который газообразный HCN придает сигарам.

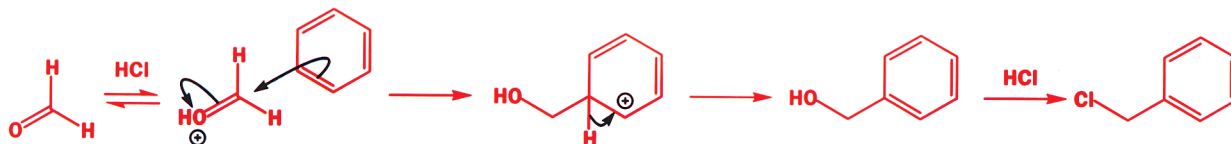
цинка. Для менее реакционноспособных систем требуется использовать AlCl_3 . Хлорид цинка удобно генерировать из цианида цинка $\text{Zn}(\text{CN})_2$ и HCl . Это дает дополнительные преимущества, позволяя получить необходимый HCN *in situ*.

В другом варианте реакции Гаттермана вместо HCN используется RCN . Это удобный метод получения кетонов из реакционноспособных ароматических соединений, которые плохо реагируют в условиях реакции Фриделя–Крафтса. Электрофилом в этой реакции является $\text{R}-\text{C}\equiv\text{NH}^+$, хотя, возможно, в реакции также участвует иминохлорид $\text{R}(\text{C}=\text{NH})\text{Cl}$, аналог ацилхлорида RCOCl . Как и в реакции Гаттермана, в качестве интермедиата образуется имин.

Эти реакции можно использовать даже тогда, когда в бензольном кольце имеются три гидроксильные группы.



Мы уже видели, что салициловую кислоту можно получить реакцией натриевой соли фенола (PhONa) с CO_2 . Более важным, чем эти реакции, является хлорметилирование – способ введения одноуглеродной группировки с атомом углерода на уровне окисления спирта. Комбинация формальдегида ($\text{CH}_2=\text{O}$) и HCl приводит к образованию одноуглеродного электрофила (табл. 22.4).



Хлорметилирование – очень эффективный процесс, но у него есть один серьезный недостаток. В реакционной смеси образуются небольшие количества очень канцерогенного (вызывающего рак) бис(хлорметилового) эфира, что снижает ценность процесса.

■ Реакция Раймера–Тимана, в которой электрофилом является дихлоркарбен (CCl_2), обсуждается в гл. 40 (т. 3).

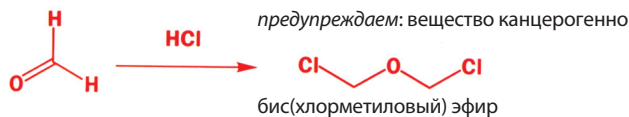
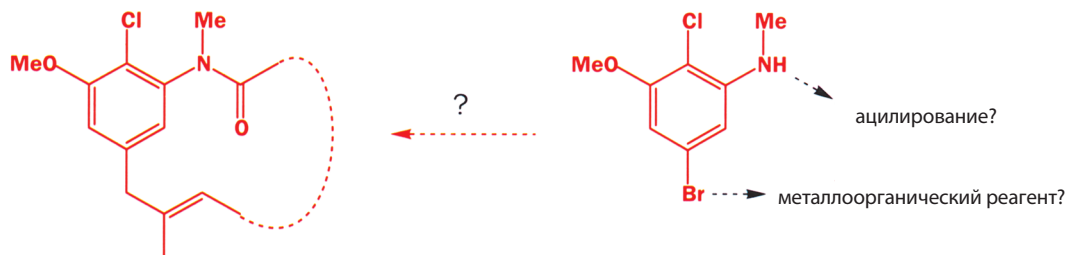


Таблица 22.4. Одноуглеродные электрофилы: сводка методов

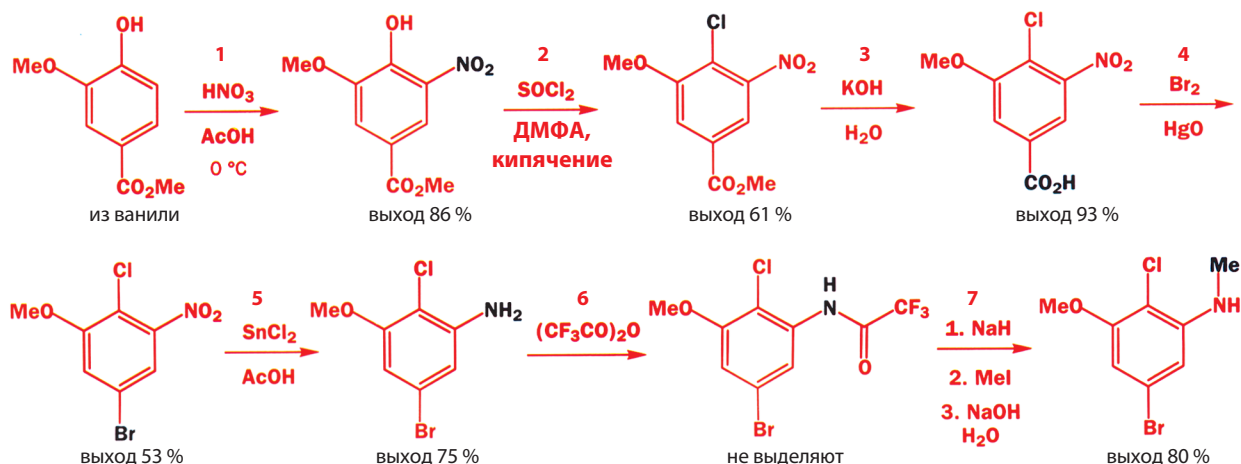
Реакция	Субстрат	Реагенты	Электрофил	Интермедиат	Продукт реакции
Гаттермана–Коха	Углеводороды	CO , HCl , AlCl_3 , CuCl	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{O}^+$		ArCHO
Гаттермана	Фенолы	$\text{Zn}(\text{CN})_2$, HCl	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{NH}^+$	$\text{ArCH}=\text{NH}$	ArCHO
Хёша	Фенолы	RCN , HCl , $\text{Zn}(\text{II})$	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{NH}^+$	$\text{ArRC}=\text{NH}$	ArCOR
Хлорметилирование	Любой	$\text{CH}_2=\text{O}$, HCl	$\text{H}_2\text{C}=\text{OH}^+$	ArCH_2OH	ArCH_2Cl
Кольбе–Шмидта	Феноляты	NaOH , CO_2	CO_2	ArCO_2Na	ArCO_2H
Раймера–Тимана	Фенолы	CHCl_3 , NaOH	CCl_2	ArCHCl_2	ArCHO

Реакции электрофильного замещения – универсальный путь к замещенным ароматическим соединениям

Группа потенциальных антилейкемических препаратов (майтантиноиды) содержит бензольное кольцо как часть большой сложной циклической системы. Синтез таких молекул можно начать с простого ароматического кольца с четырьмя различными заместителями в нужных положениях.



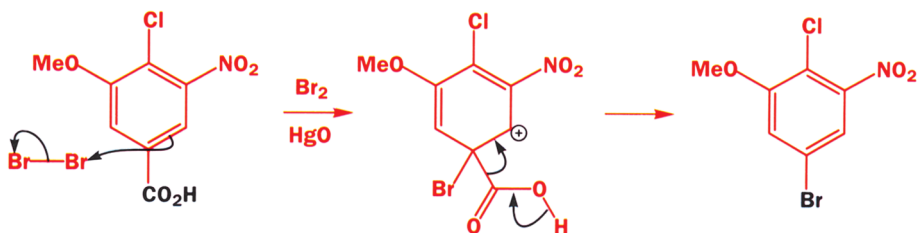
Один из полных синтезов соединения этой группы приведен ниже. Он показывает, что реакции с участием простых ароматических циклов – очень важная часть современной органической химии.



Отметим следующие моменты.

1. Данное исходное вещество было выбрано, поскольку оно дешево. Оно имеет ряд подходящим образом расположенных заместителей в кольце, однако только один из них (OMe) сохраняется к концу синтеза.
2. Для введения в молекулу атома азота в виде NO₂-группы использована реакция нитрования, в дальнейшем нитрогруппа восстанавливается до требуемой аминогруппы. Нитрогруппа вводится в *орто*-положение к OH-группе и в *мета*-положение к карбонильной группе, что легко предсказать.
3. Стадия 3 (гидролиз эфира) и стадия 6 (образование амида) являются стандартными реакциями.
4. Стадия 2 (замещение OH на Cl) будет обсуждаться в гл. 23 как реакция нуклеофильного ароматического замещения.
5. Стадия 4 относится к необычному типу реакций электрофильного ароматического замещения. Уходящей группой является CO₂, а не протон, как

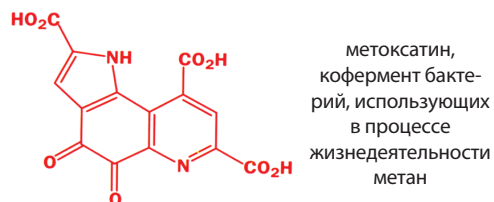
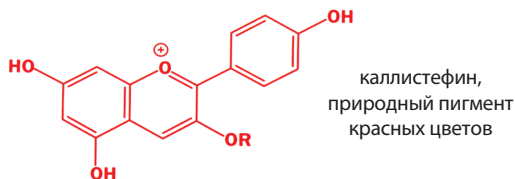
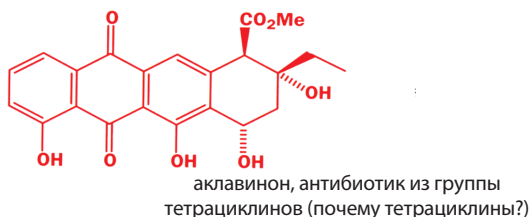
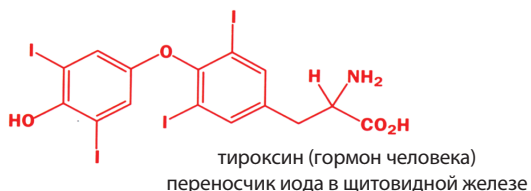
обычно, и реакция протекает только по одному положению (*мета*-положение по отношению к NO_2 -группе и *пара*-положение по отношению к Cl).



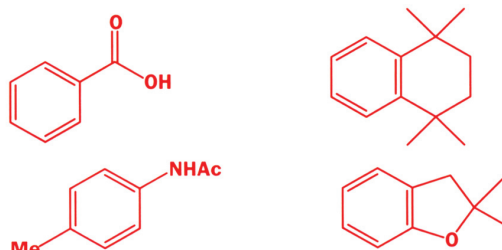
6. Последней стадией (стадия 7) является монометилирование аминогруппы. В задаче 13 вам предлагается попробовать написать механизм этой реакции.

Задачи

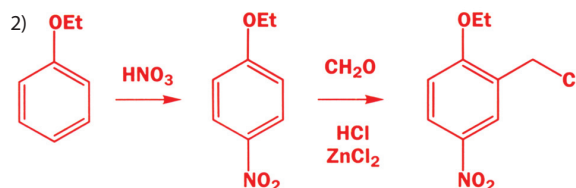
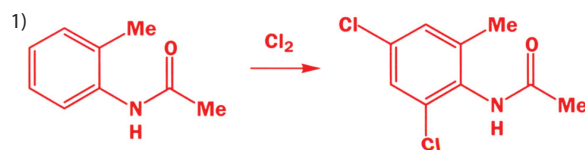
1. Отметьте ароматические циклы в приведенных ниже соединениях. Это не так легко, как вы думаете, и вам необходимо объяснить свой выбор!
2. Вспомните и напишите подробный механизм приведенных ниже стадий реакции нитрования.



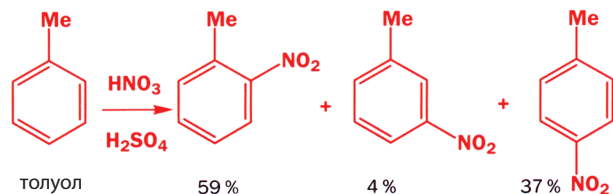
При стандартном методе проведения реакции нитрования с использованием HNO_3 и H_2SO_4 каждое из этих соединений дает единственный продукт мононитрования. Какова структура этих продуктов? Подтвердите ваш ответ написанием механизма реакции.



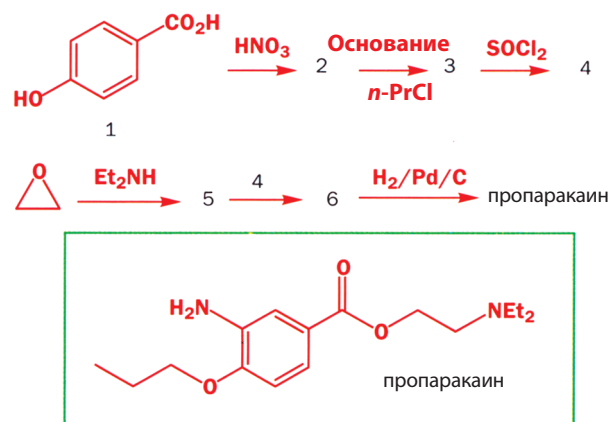
3. Напишите механизм следующих реакций, объясняя направление замещения:



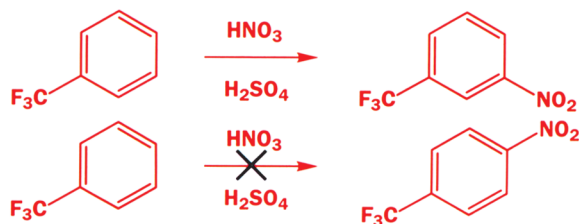
4. Насколько реакционноспособны различные положения в толуоле? Нитрование толуола приводит к образованию трех возможных продуктов в показанном соотношении. Каково было бы соотношение продуктов, если бы все положения были одинаково реакционноспособны? Какова действительная реакционная способность этих трех положений? (Вы могли бы выразить ее как $x:y:1$ или как $a:b:c$, где $a+b+c=100$.) Прокомментируйте определенное вами соотношение.



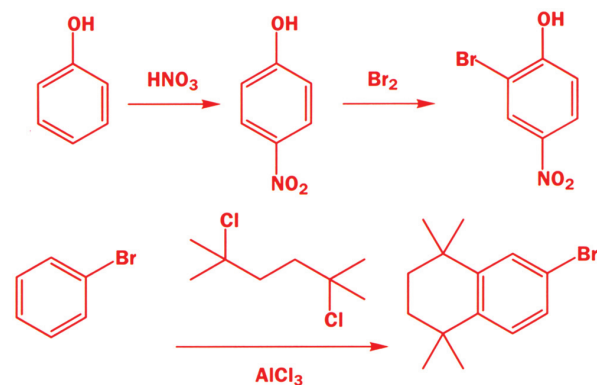
5. Местный анестетик пропаракаин получают с помощью данной последовательности реакций. Определите структуру каждого продукта. Изобразите механизм каждой стадии и объясните, почему образуются именно такие продукты.



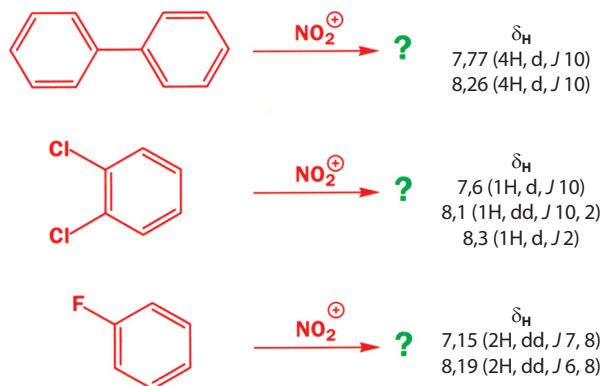
6. В данной главе мы установили, что электроноакцепторные группы ориентируют замещение в *meta*-положение. Аналогично протекают и реакции нитрования трифторметилбензола. Изобразите подробный механизм приведенной ниже реакции, а также реакции, которая не происходит, – нитрования этих соединений в *para*-положение. Изобразите все делокализованные структуры интермедиатов и убедитесь, что интермедиат при замещении в *para*-положение дестабилизирован CF_3 -группой, тогда как для *meta*-замещения такой дестабилизации нет.



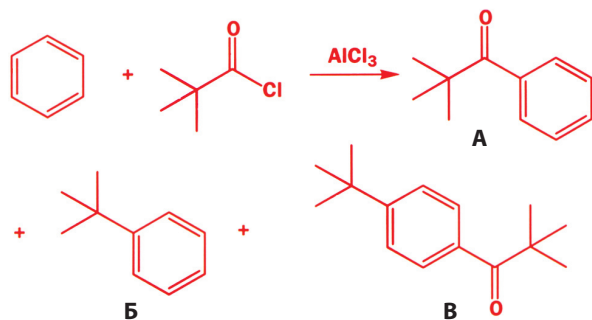
7. Изобразите механизм следующих реакций и объясните направление(я) замещения:



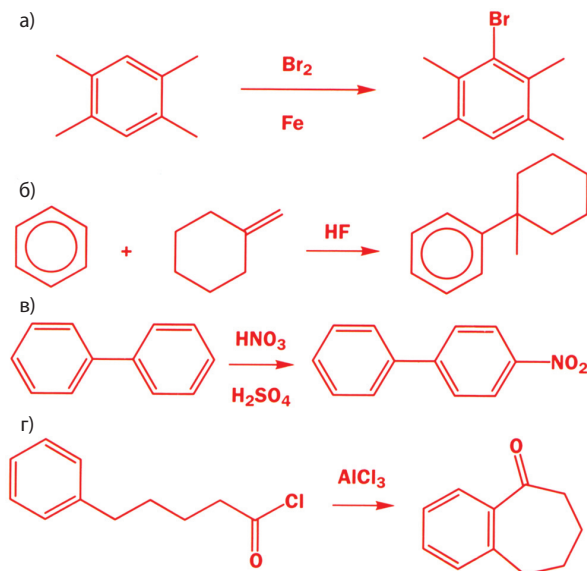
8. Нитрование приведенных ниже соединений приводит к образованию продуктов с указанными спектрами ЯМР. Восстановите структуру продуктов по данным ЯМР и объясните направление замещения.



9. Попытки провести ацилирование бензола по Фриделю–Крафтсу, используя *t*-BuCOCl, приводят к образованию некоторого количества ожидаемого кетона в качестве минорного продукта; кроме того, образуется *трет*-бутилбензол, но основным продуктом оказывается дизамещенное соединение В. Объясните, как образуются эти соединения, и укажите, в каком порядке вводились в бензольное кольцо заместители при получении соединения В.



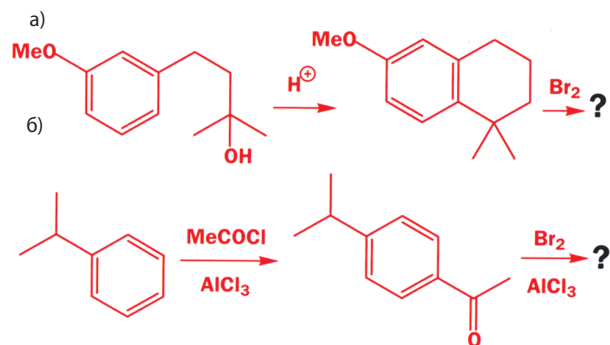
10. Изобразите механизмы следующих реакций:



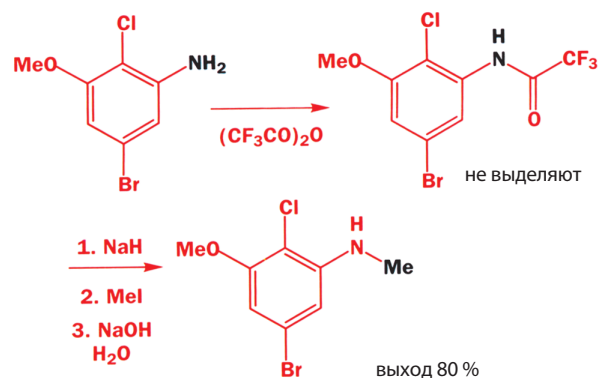
11. Нитрование данного ароматического гетероцикла обычно используемой смесью HNO_3 и H_2SO_4 приводит к образованию продукта, спектр ЯМР которого приведен ниже. Хотя вы еще не изучали гетероциклы, вы можете определить структуру продукта реакции и объяснить, почему он образуется.



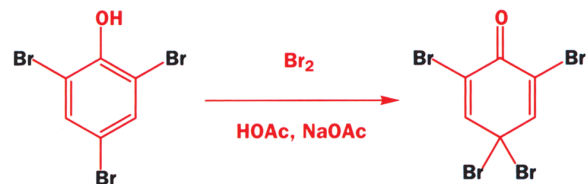
12. Объясните направление замещения в следующих реакциях и предскажите структуру конечного продукта. Почему кислота Льюиса необходима для протекания второго бромирования, но не для первого?



13. Предложите механизм реакции метилирования – конечной стадии синтеза, которым завершается данная глава (с. 169). Почему нельзя проводить эту стадию простым добавлением MeI?

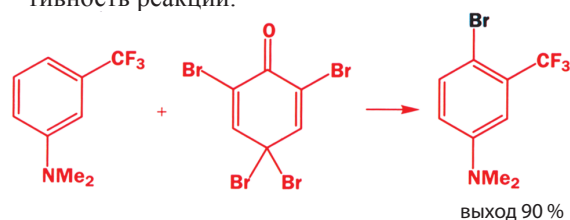


14. Что происходит в реакции фенола с избытком брома? Будет ли далее реакция проходить в *мета*-положение? Можно ли пробромировать 2,4,6-трибромфенол, если использовать в качестве бромлирующего реагента бром в уксусной кислоте? Объясните образование продукта реакции.



2,4,6-трибромфенол

Этот продукт может быть использован для бромирования, например для монобромирования этого амина. Предложите механизм и объясните селективность реакции.



Электрофильные алкены

Возвращаясь к прочитанному

- Сопряженное присоединение (гл. 10)
- Электрофильное присоединение к алкенам (гл. 20)
- Электрофильное замещение в ароматических соединениях (гл. 22)

Обсуждаемые проблемы

- Сопряженное присоединение: сопряжение двойной связи $C=C$ с электроноакцепторными группами, отличными от $C=O$ (CN и NO_2), которые делают ее электрофильной и позволяют реагировать с нуклеофилами
- Сопряженное присоединение: электрофильные алкены, имеющие хорошие уходящие группы, более склонны к реакциям замещения у связи $C=C$ по сравнению с реакциями по группе $C=O$.
- Нуклеофильное ароматическое замещение: электронодефицитные ароматические циклы легче реагируют с нуклеофилами, чем с электрофилами
- Уходящие группы особого типа, делающие возможным нуклеофильное ароматическое замещение в электронообогащенных ароматических циклах
- Аллильные системы: как соседние с уходящей группой двойные связи влияют на электрофильность атома углерода, несущего уходящую группу, и приводят к образованию нескольких продуктов реакции

Заглядывая в перед

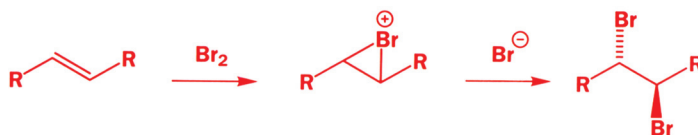
- Сопряженное присоединение енолятоподобных нуклеофилов (гл. 29)
- Реакции гетероциклических ароматических соединений (гл. 43)

В данной главе мы завершаем обзор основных простых типов органических реакций. За этим последуют две обзорные главы (гл. 24 и 25), а далее будут более детально рассмотрены химия енолятов и способы построения углеродного скелета молекул.

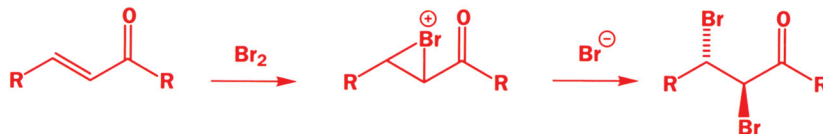
Введение – электрофильные алкены

Алкены обладают свойствами нуклеофилов. Если не рассматривать их заместители, то алкены реагируют с электрофилами, например с бромом, с образованием продуктов присоединения, в которых вместо π -связи алкена возникают две новые σ -связи.

Подобные реакции обсуждались в гл. 20.

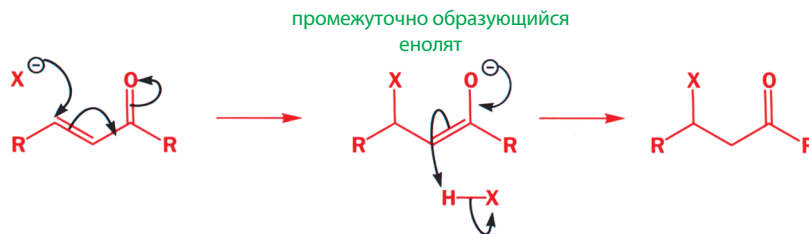


Даже если двойная связь в алкене сопряжена с электроноакцепторной группой, присоединение брома все же происходит, хотя и не так легко. Поэтому мы и считаем алкены нуклеофилами.



Примеры таких реакций приведены в гл. 10 (т. 1).

Но α,β -непредельные кетоны, использованные в последней реакции, являются одновременно и электрофилами. Карбонильная группа доминирует над двойной связью во взаимодействии между двумя группами, и нуклеофилы присоединяются к этой системе таким образом, что в качестве интермедиата образуется енолят, а отрицательный заряд, возникающий в результате сопряженного присоединения, стабилизируется сопряжением. Этот интермедиат протонируется по атому углерода, что приводит к образованию продукта сопряженного присоединения в результате нуклеофильного присоединения HX по двойной связи алкена. В конечном продукте карбонильная группа присутствует в неизменном виде, но без наличия карбонильной группы нуклеофильное присоединение не протекало бы.

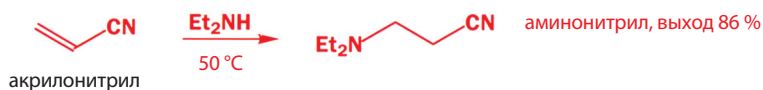


В данной главе мы хотим показать, что и другие группы (помимо карбонильной) могут способствовать протеканию реакций нуклеофильного присоединения к алкенам, и затем распространить эту идею на реакции аллильных и ароматических соединений. Прежде всего рассмотрим другие сопряженные электроноакцепторные группировки.

Реакции нуклеофильного сопряженного присоединения к алкенам

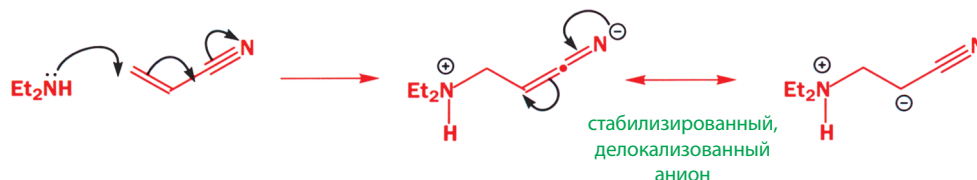
Ненасыщенные нитрилы

Основным требованием к субстратам этих реакций является наличие сопряженного заместителя, обладающего примерно такими же анион-стабилизирующими свойствами, что и карбонильная группа. Один из таких заместителей, который мы уже встречали раньше, – это цианогруппа, и мы рассмотрим прежде всего сопряженные нитрилы. Простейший из них – акрилонитрил. Это соединение легко присоединяет амины.



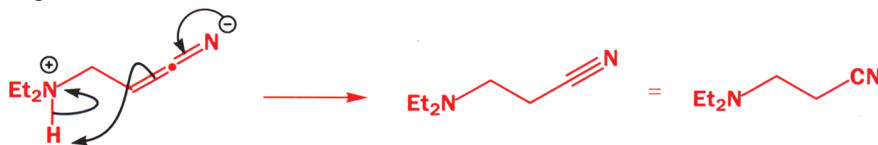
Подобно многим простым производным акриловой кислоты этот нитрил легко доступен, так как его производят в промышленном масштабе для синтеза полимеров. Суперклей представляет собой полимер акрилонитрила. Более подробно об этом см. гл. 52 (т. 3).

Амин сначала атакует двойную связь в типичной реакции сопряженного присоединения с образованием устойчивого аниона. Заметим, что для этого нуклеофил должен атаковать наиболее удаленный конец двойной связи – атака соседнего с электроноакцепторной группой атома углерода не привела бы к образованию сопряженного аниона.

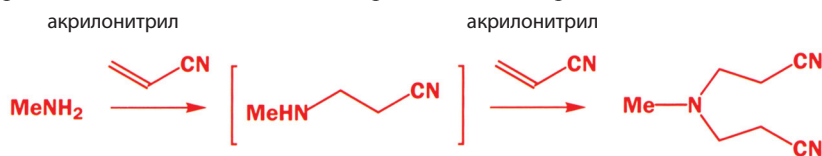


В этом анионе отрицательный заряд можно изобразить на атоме азота, но в действительности он делокализован по двум соседним атомам углерода, и анион очень похож на енолят-анион. Не бойтесь лишнего появления термина «енолят». Точка между двумя двойными связями на схеме напоминает, что в этом положении находится имеющий линейную геометрию *sp*-гибридизованный атом углерода.

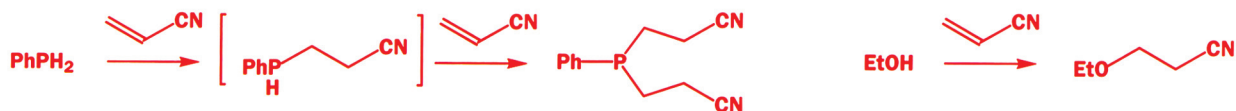
Протонирование атома углерода, соседнего с цианогруппой, приводит к образованию аминонитрила. Такой процесс, при котором к амину присоединяется 2-цианэтильная группа, в промышленности называется цианэтированием.



В случае первичного амина реакция не останавливается на этой стадии, так как продукт реакции все еще является нуклеофилом, и происходит второе присоединение с замещением второго атома водорода на азоте.



Некоторые другие соединения присоединяются таким же образом. Так, фенилфосфин подвергается двойному присоединению, как в последнем примере, но спирты присоединяются только однократно.



Если имеется конкуренция между элементами второго периода (например, N или O) или третьего периода (например, S или P), то обычно реагируют элементы третьего периода. Их неподеленная пара электронов имеет более высокую энергию, чем неподеленная пара элементов второго периода.



Цианогруппа – типичный активатор сопряженного присоединения. Нуклеофил может атаковать углерод CN-группы, но для этого она недостаточно электрофильна. Подобные реакции обычно являются термодинамически

► В данной главе вы увидите некоторые механизмы, записанные в виде внутримолекулярного депротонирования. При этом мы пишем реакцию в две стадии – протонирования енолята и депротонирования атома N (в этом примере), – хотя вполне возможно, что в действительности перенос протона происходит по другому механизму. В реакции может участвовать как другой протон, так и другое основание – в данном случае не принимайте стрелки в изображении реакции слишком буквально.

контролируемыми, и атака преимущественно протекает по сопряженной двойной связи.

Ненасыщенные нитросоединения

Нитрогруппа (NO_2) – очень сильный акцептор электронов, примерно вдвое более сильный, чем карбонильная группа. Это теоретически должно приводить к предпочтительности прямой атаки по сравнению с сопряженным присоединением, но на практике непосредственная атака по NO_2 -группе фактически никогда не происходит. Образующиеся при прямой атаке на нитрогруппу продукты реакции очень неустойчивы и легко превращаются обратно в исходные вещества. Поэтому мы можем рассматривать только сопряженное присоединение к нитроалкенам.

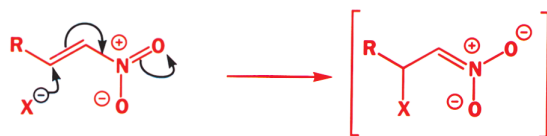
■ Факторы, благоприятствующие прямой атаке перед сопряженным присоединением, мы суммировали в гл. 10 (т. 1, с. 337).

Атака непосредственно по нитрогруппе



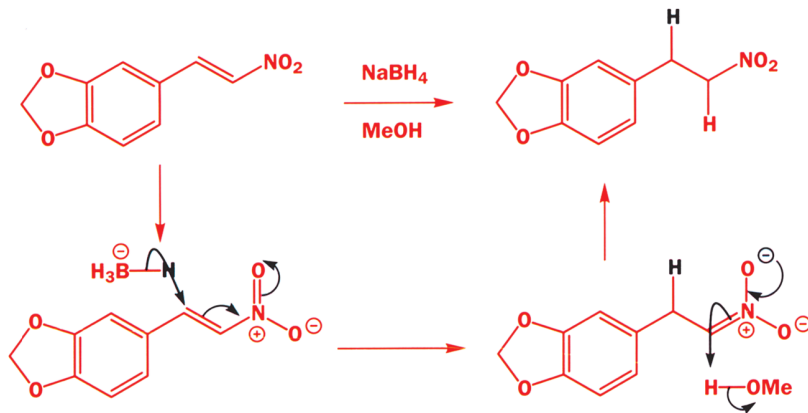
неустойчивый продукт;
не образуется

Атака по сопряженной с нитрогруппой двойной связи

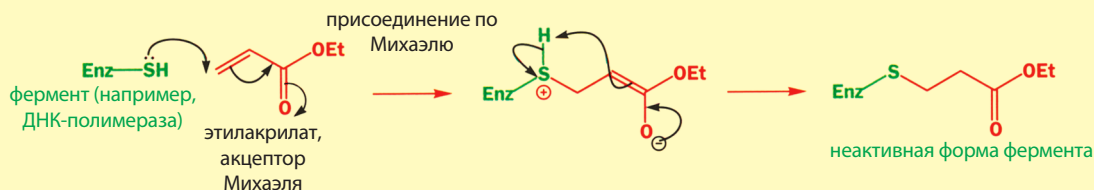


образуется устойчивый
промежуточный «енолят»

Интермедиат с отрицательно заряженным атомом кислорода, сопряженным с двойной связью ($\text{N}=\text{C}$), аналогичен енолят-аниону. Он реагирует подобно енолятам, присоединяя протон к атому углероду с регенерацией нитрогруппы, и образует устойчивый продукт – результат сопряженного присоединения HX . Ниже приведен полный механизм реакции, в которой в качестве нуклеофила выступает борогидрид, восстанавливающий нитроалкен до нитроалкана.



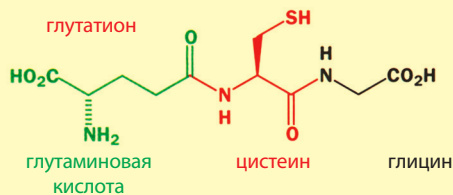
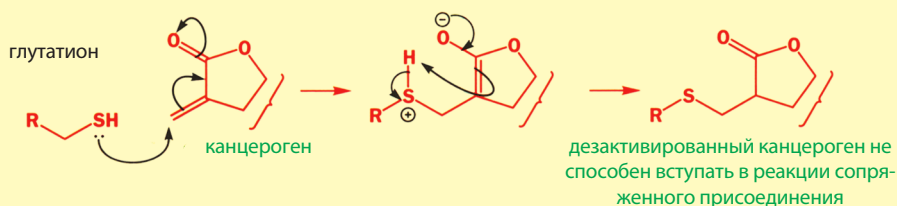
Акцепторы Михаэля представляют опасность



Некоторые соединения, способные к сопряженному присоединению (**акцепторы Михаэля** – сопряженное присоединение также называют **присоединением по Михаэлю**) представляют потенциальную опасность для живых организмов. Даже такие простые соединения, как этилакрилат, обозначают как «соединение, которое предположительно может вызывать рак». Они атакуют ферменты, особенно ДНК-полимеразы, входящие в состав клеточных мембран, путем сопряженного присоединения по SH- и NH₂-группам фермента.

Любые соединения, активно вступающие в реакции сопряженного присоединения, являются, вероятно, токсичными и канцерогенными (вызывающими рак). В гл. 10 мы рассказывали о некоторых противораковых препаратах, которые работают по этому механизму, но делают это более избирательно в быстро размножающихся раковых клетках. Большинство акцепторов Михаэля менее селективны, и представляют опасность для процесса репликации ДНК. К счастью мы имеем некоторую степень защиты от них благодаря наличию в организме человека глутатиона, входящего в состав большинства биологических тканей. Глутатион представляет собой трипептид, т. е. составлен из трех аминокислотных фрагментов. Мы будем обсуждать такие соединения более подробно в гл. 49, а здесь лишь отметим, что глутатион расщепляется на три исходные аминокислоты при гидролизе двух амидных связей.

Детоксикация канцерогенов глутатионом

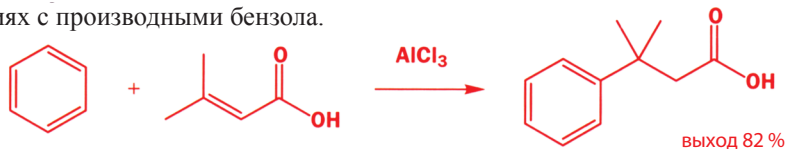


Действующим фрагментом глутатиона является тиольная группа (SH), которая разрушает канцерогенные соединения путем сопряженного присоединения. Если мы используем в качестве примера «экзометиленовый лактон» (высокоактивный акцептор Михаэля) и представим глутатион формулой RCH₂SH, то мы можем изобразить, как это происходит.

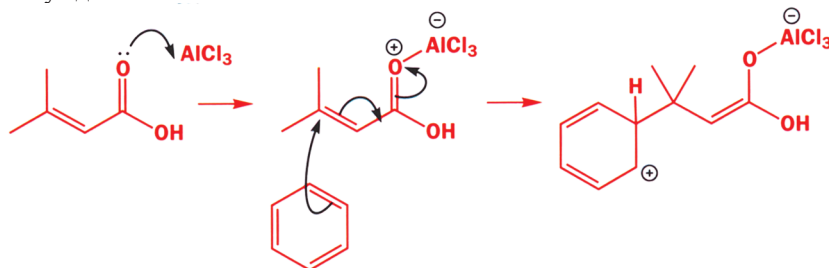
Если обычно присутствующий в организме человека в больших количествах глутатион разрушается, например в результате окисления (гл. 46, т. 3), то он оказывается неспособным достаточно эффективно удалять токсины, и тогда организм в опасности. Это одна из причин, по которой так важен витамин С: он разрушает окислители и способствует сохранению запаса глутатиона. Ешьте больше овощей и фруктов!

Другие нуклеофилы в реакциях сопряженного присоединения

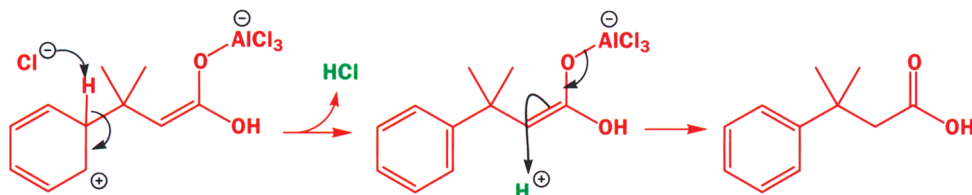
С тех пор как мы впервые познакомились с сопряженным присоединением в гл. 10 (т. 1), мы рассмотрели много новых реакций и новых нуклеофилов. Некоторые из этих нуклеофилов могут участвовать в сопряженном присоединении. Одной из важных новых реакций является реакция электрофильного ароматического замещения, которую мы рассматривали в гл. 22. Акцепторы Михаэля в сочетании с кислотами Льюиса могут быть электрофилами в реакциях с производными бензола.



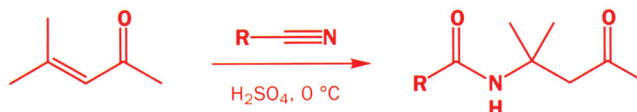
Кислота Льюиса (AlCl₃) должна присоединиться к карбонильной группе для создания реакционноспособного электрофила, который будет атаковать молекулу бензола. Эта первая стадия подобна реакциям бензола, которые мы обсуждали в гл. 22.



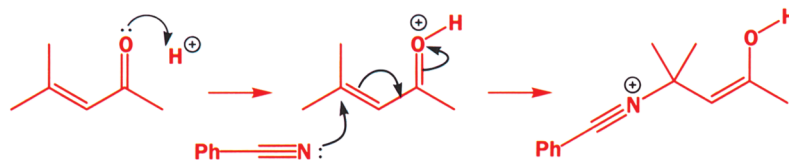
Следующей стадией должно быть восстановление ароматичности цикла путем отщепления протона в месте атаки. Это приводит к образованию алюминиевого еноля кетона. Теперь имеется протон, способный превращать алюминиевый енолят в кетон, являющийся конечным продуктом. Это полезная реакция, поскольку в результате ее бензольное кольцо оказывается присоединенным к четвертичному атому углерода – сопряженное присоединение происходит несмотря на стерические препятствия.



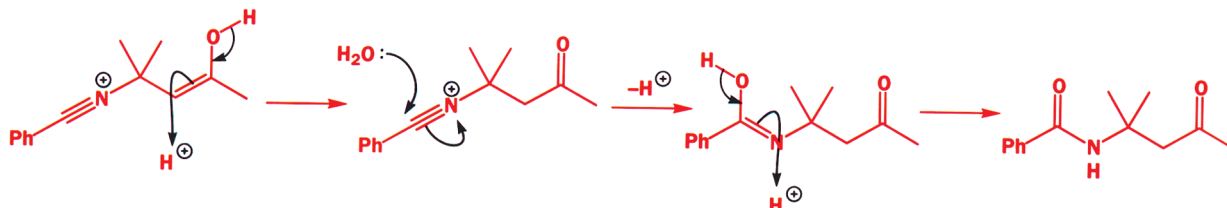
Другой, менее распространенный класс нуклеофилов, способных к электрофильному присоединению, – это нитрилы. Мы только что использовали ненасыщенные нитрилы как акцепторы Михаэля, и нитрилы обычно выступают как электрофилы, а не нуклеофилы. В гл. 17 (т. 1) было показано, что нитрилы могут участвовать как нуклеофилы в S_N1 -реакциях (реакция Риттера). Приведенная ниже реакция очень похожа на реакцию Риттера.



Протонирование карбонильной группы приводит к образованию очень электрофильного катиона, который настолько реакционноспособен, что способен «склонить» нитрил к сопряженному присоединению.



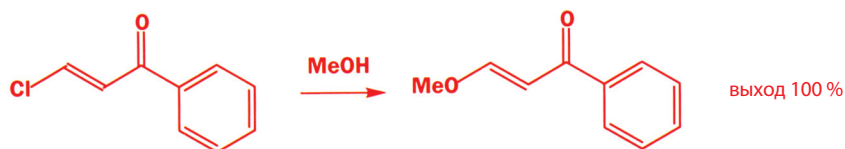
Таутомеризация енола в кетон, присоединение воды и еще одна таутомеризация в амид завершает реакцию. Отметим, что азот присоединился к третичному центру; это не самый тривиальный результат, и его возможность подчеркивает, что сопряженное присоединение – хороший метод образования новых связей при высокозамещенных углеродных атомах.



Реакции сопряженного замещения

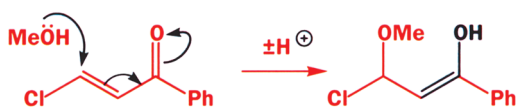
Реакции прямого присоединения к группе $C=O$ (гл. 6, т. 1) превращаются в реакции замещения при группе $C=O$ (гл. 12, т. 1) в том случае, если при карбонильном атоме углерода имеется хорошая уходящая группа. Подобно

этому сопряженное *присоединение* становится сопряженным *замещением*, если имеется хорошая уходящая группа, например Cl, при β -углеродном атоме. Ниже приведен один пример: происходит замещение Cl на OMe, подобно тому как это происходит в реакциях ацилхлоридов.



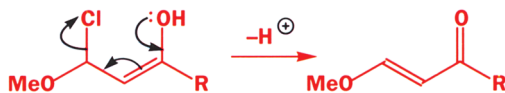
Это, на первый взгляд, простое замещение протекает совсем не как прямое одностадийное замещение уходящей группы! Как вы уже знаете, S_N2 -реакции не идут при sp^2 -гибридизованном атоме углерода. Реакция начинается (подобно реакции, рассмотренной выше) как сопряженное присоединение с образованием енольного интермедиата.

Образование енола в качестве интермедиата

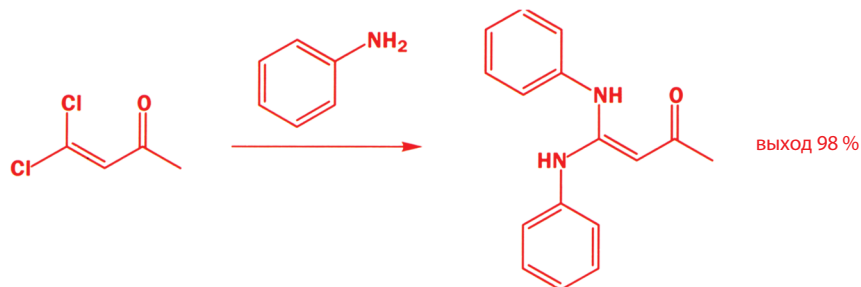


Затем от енола может отщепиться уходящая группа: двойная связь перемещается в этой стадии в свое первоначальное положение точно так же, как в заключительной стадии E1cB-реакции (гл. 19). Эта «новая» двойная связь обычно имеет *E*-конфигурацию, поскольку молекула может «выбрать», из какой из двух возможных перпендикулярных конформаций осуществить процесс элиминирования.

Отщепление уходящей группы от енольного интермедиата



Галогены являются хорошими уходящими группами и часто используются в реакциях сопряженного замещения. В приведенном ниже примере две последовательные реакции сопряженного замещения приводят к образованию диамина.



На первый взгляд, продукт выглядит неустойчивым: он чувствителен к воде, или, возможно, к следам кислот. Но на самом деле он замечательно устойчив к обоим этим реагентам вследствие сопряжения: в действительности это совсем не амин (или диамин), поскольку неподеленная пара электронов атома азота очень сильно делокализована сопряжением с карбонильной группой, как это происходит в амиде. Это делает его менее основным, а карбонильную группу – менее электрофильной.

Делокализация неподеленной пары
электронов атома азота

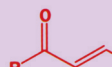


Делокализация в амиде



► Винилигия

Сопряженная двойная связь служит электронным связующим фрагментом между карбонильной группой и галогеном или другим гетероатомом, в результате соединение химически и спектроскопически ведет себя подобно своему простому аналогу. Можно считать β-хлоренон (см. выше в начале этого раздела) винилом ацилхлорида, реагирующим с метанолом с образованием винилога сложного эфира.



это реагирующий сходным образом винилог соединения



Гуанидин – органическое основание, по силе равное NaOH. Его мы рассмотрели в гл. 8 (т. 1).

Соединения, подобные только что рассмотренному, называют винилогами амидов – наличие связи C=C между атомом N и группой C=O делает их сопряженными, хотя они и находятся на большем расстоянии. Это суть винилигии.

Циано- (CN) и нитрогруппы (NO₂) можно использовать для осуществления сопряженного присоединения. Точно так же они могут инициировать сопряженное замещение. Такие реакции играют важнейшую роль в синтезе двух из наиболее известных противоязвенных препаратов – тагамета и зантака.

Противоязвенные препараты (1): тагамет

Одной из причин возникновения язвы является избыточная секреция кислоты в желудке, и одним из методов ее предотвращения является блокирование действия гистамина, вызывающего выделение кислоты. Ниже показано взаимодействие между гистамином и тагаметом (циметидином).

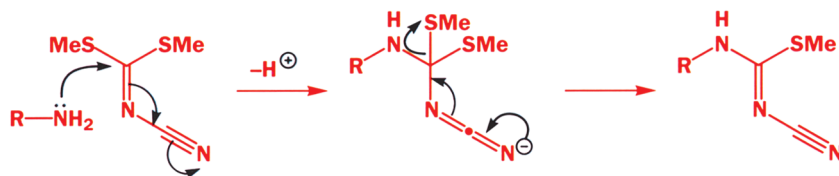


Тагамет содержит гистаминовый фрагмент, атом серы и далее на конце короткой цепи атомов углерода сложную функциональную группу на основе гуанидина. Легко можно соединить атом серы и короткую углеродную цепь с гетероциклическим «строительным блоком» (см. гл. 43, т. 3, в которой приводится более подробное обсуждение), так что единственной проблемой является создание гуанидинового фрагмента на конце молекулы.



Теперь – гвоздь программы! Простой цианоимин (показан на полях) с двумя группами SMe в качестве уходящих групп очень удобен и доступен, и реагирует с аминами с образованием гуанидинов в две стадии.

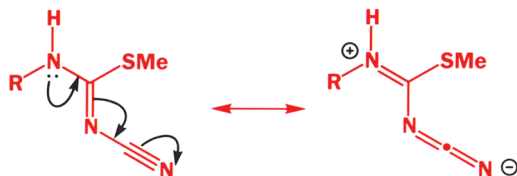
Каждая из этих реакций является сопряженным присоединением. Это особенно хорошо видно, если сначала изобразить реакцию, представив первичный амин формулой RNH₂.



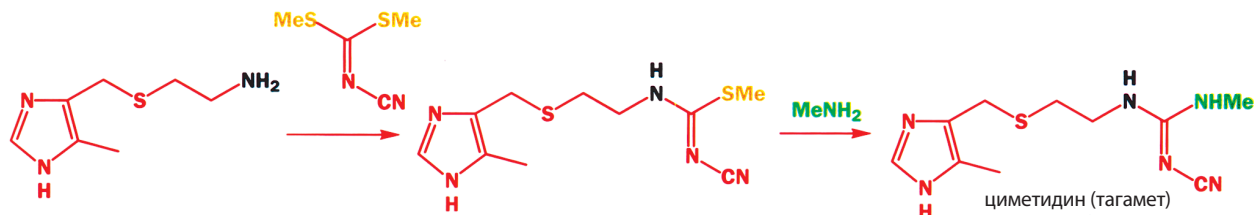
Первая стадия – сопряженное присоединение, в точности как мы это наблюдали в реакции акрилонитрила в начале этой главы. На второй стадии отри-

цательный заряд исчезает при отщеплении наилучшей уходящей группы. Тиолы – кислотные соединения, а MeS^- – лучшая уходящая группа, чем RNH^- .

Реакция останавливается строго на этой стадии, и для того чтобы заместить вторую группу MeS^- , требуются более жесткие условия. Это происходит потому, что первый продукт менее реакционноспособен, чем исходное соединение. Почему это так? Введенная аминогруппа – донор электронов, и между ней и цианогруппой устанавливается сильное сопряжение.

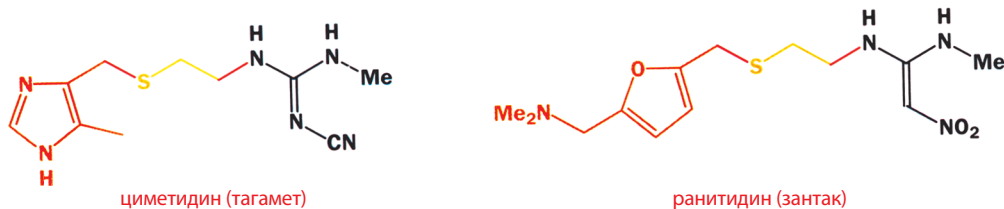


Теперь вторая (другая) молекула амина может заместить вторую группу MeS^- . В синтезе тагамета вторым амином является MeNH_2 , и синтез можно считать завершенным.

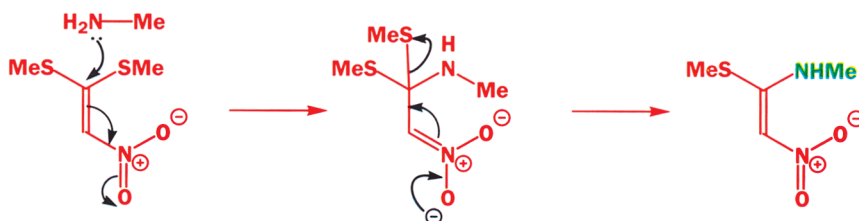


Противоязвенные препараты (2): наиболее распространенное лекарство – зантак

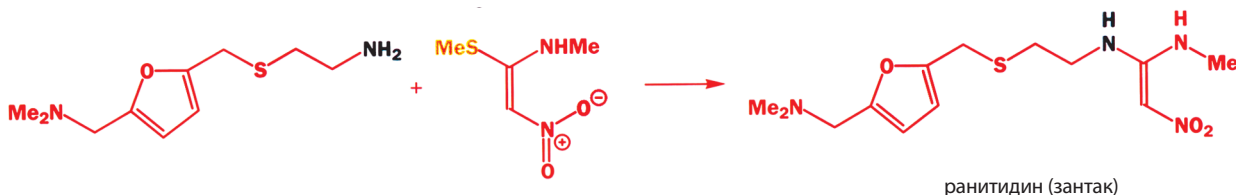
Этот противоязвенный препарат несколько похож на тагамет, хотя кое в чем от него отличается. Ниже структуры двух этих препаратов нарисованы рядом.



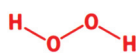
В зантаке также присутствует гетероцикл, но сильно отличающийся от того, что был в тагамете. Сера и окружающие ее CH_2 -группы в точности такие же, и, на первый взгляд, все еще присутствует гуанидиновый фрагмент. Но это не так. Присмотритесь к этому «гуанидину», и вы увидите, что здесь только *два* атома азота вокруг центрального атома углерода вместо *трех* в гуанидине. Это **амидин**. Кроме того, вместо нитрильной группы присутствует нитрогруппа. Тем не менее синтез этого фрагмента очень похож на синтез настоящего гуанидинового фрагмента в тагамете: две реакции сопряженного замещения с использованием MeS^- в качестве уходящей группы и амина как нуклеофила. Ниже приведена первая реакция и ее механизм.



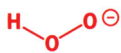
Первой стадией является сопряженное присоединение, подобное сопряженному присоединению к нитроалкену, описанное в начале этой главы, а на второй стадии отрицательный заряд «уносится» наилучшей из уходящих групп. И в данном случае реакция может быть остановлена на этой стадии, поскольку образующийся продукт стабилизирован сопряжением между изображенной зеленым цветом аминогруппой и нитрогруппой. Вторая реакция замещения соединяет вместе две половины молекулы лекарственного препарата.



Нуклеофильное эпексидирование



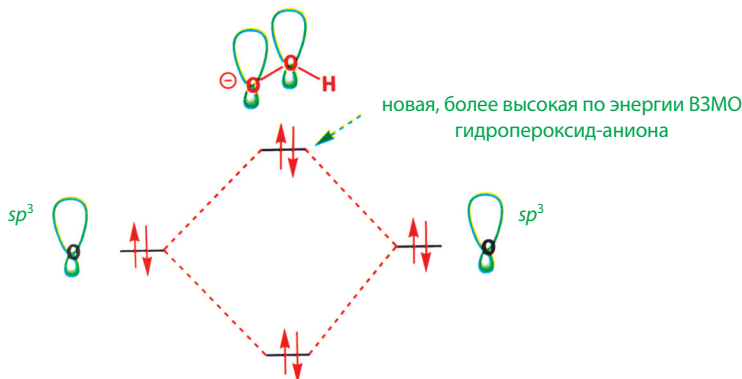
пероксид
водорода



гидропероксид-анион

Сопряженное замещение обсуждалось в предыдущем разделе на примере исходных соединений, содержащих уходящие группы. В данном разделе мы рассмотрим, что происходит, когда уходящая группа присоединена не к ненасыщенному карбонильному соединению, а к нуклеофилу. Этот класс соединений – нуклеофилы с присоединенной уходящей группой – мы рассмотрим более подробно в гл. 40 (т. 3). Сейчас для нас наиболее важным из них будет гидропероксид, анион пероксида водорода.

Гидропероксид является хорошим нуклеофилом вследствие альфа-эффекта: взаимодействие двух неподеленных пар электронов на соседних атомах кислорода повышает энергию ВЗМО аниона и делает его лучшим и более мягким нуклеофилом, чем гидроксид-анион.

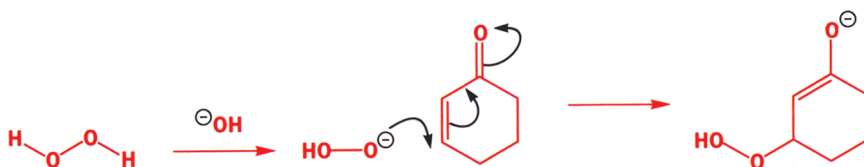


▶ Такой же эффект объясняет, почему гидроксилламин и гидразин более нуклеофильны, чем аммиак (т. 1. с 480).

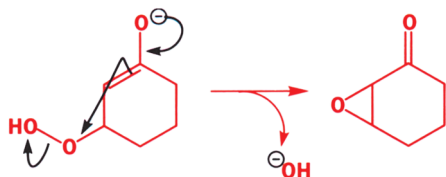
▶ Пероксид водорода имеет pK_a 11,6.

Гидропероксид также менее основен, чем гидроксид, вследствие электроноакцепторного индуктивного эффекта второго атома кислорода. Основность и нуклеофильность обычно изменяются симбатно, но здесь это не так. Это означает, что гидропероксид-анион может быть получен обработкой пероксида водорода водным раствором гидроксида натрия.

Вот что происходит, когда эту смесь добавляют к енону. Прежде всего протекает реакция сопряженного присоединения.



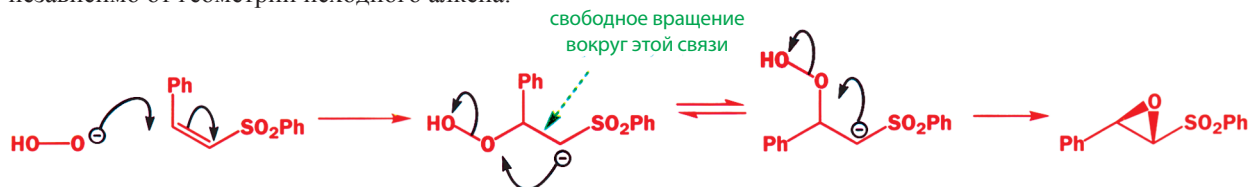
Продукт этой реакции неустойчив, поскольку гидроксид-анион может отщепляться от атома кислорода, являющегося нуклеофилом. Здесь гидроксид-анион – хорошая уходящая группа. Вспомните, гидроксид отщепляется от енолята в реакциях E1cB-элиминирования! А связью, которая здесь разрывается, является слабая связь O–O. Продуктом реакции оказывается эпоксид.



Электрофильные эпексидирующие агенты, такие как *m*-CPBA, с которой вы встречались в гл. 20, менее эффективны в случае электронодефицитных алкенов: вместо них требуется использовать нуклеофильный эпексидирующий агент. Существует и другое значительное различие между пероксидом водорода и *m*-хлорпербензойной кислотой, показанное двумя приведенными ниже реакциями.



Эпексидирование действием *m*-CPBA стереоспецифично, поскольку реакция протекает в одну стадию. Но нуклеофильное эпексидирование является двух-стадийной реакцией: происходит свободное вращение вокруг связи, отмеченной в анионном интермедиате, и образуется более устойчивый *транс*-эпексид независимо от геометрии исходного алкена.



В целом сопряженное замещение далеко не так важно, как реакции нуклеофильного ароматического замещения, рассмотренные в следующем разделе. Но прежде чем детально обсуждать эти реакции, необходимо объяснить, почему некоторые кажущиеся наиболее очевидными реакции не протекают.

Реакции нуклеофильного ароматического замещения

Простейшая и наиболее очевидная реакция нуклеофильного замещения в ароматическом кольце – замещение бромид-аниона в бромбензоле на гидроксид-ион – не происходит.



Пожалуйста, отметьте – этот механизм *неверен!* Подобные реакции неизвестны. Вы могли бы спросить: «Почему нет?» Реакция выглядит совершенно правильной и, если бы цикл был насыщенным, то она действительно протекала бы без проблем.

Это реакция типа S_N2 , и мы знаем (гл. 17), что атака нуклеофила должна происходить с противоположной стороны связи C–Br по месту расположения наибольшей доли σ^* -орбитали. Это правильно для алифатических циклов, потому что атом углерода в них является тетраэдрическим и связь C–Br не находится в плоскости цикла. Замещение экваториального атома брома протекает так, как показано на приведенной ниже схеме.



линия атаки не лежит в плоскости цикла

Но в случае ароматических соединений связь C–Br находится в плоскости цикла, так как атом углерода является тригональным. Если бы атака происходила с тыла, то нуклеофил должен был бы приближаться изнутри бензольного кольца и инвертировать атом углерода, что является абсурдом. Такая реакция невозможна!



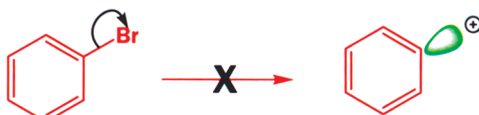
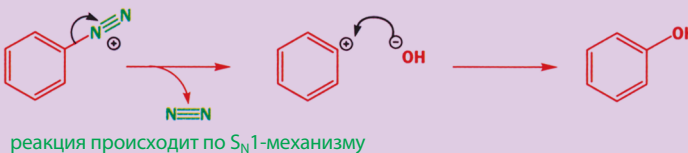
S_N2 -замещение не может происходить

Это еще один пример действия общего правила.

- Замещение по S_N2 -механизму при sp^2 -гибридном атоме углерода *не* происходит.

Если замещение по механизму S_N2 невозможно, то, может быть, возможен S_N1 -механизм? Такая реакция, хотя и возможна, но очень неблагоприятна. Она должна бы была включать отщепление уходящей группы без посторонней помощи с образованием арильного катиона. Все катионы, которые мы встречали в качестве интермедиатов S_N1 -реакций (гл. 17, т. 1), были плоскими с одной свободной p -орбиталью. Этот катион плоский, но p -орбиталь заполнена (она является частью ароматической сопряженной системы), и свободная орбиталь является sp^2 -орбиталью на внешней стороне цикла.

Иногда такой механизм осуществляется, но только при наличии наилучшей уходящей группы – молекулы азота, как будет показано позднее.



реакция по механизму S_N1 не происходит

неустойчивый фенильный катион со свободной sp^2 -гибридной орбиталью

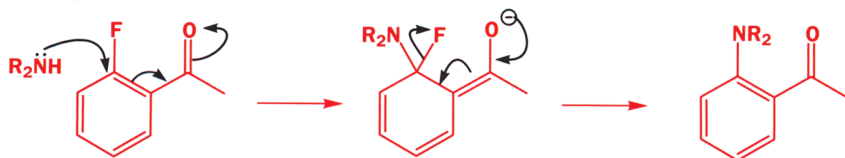
Наиболее важный механизм ароматического нуклеофильного замещения очень напоминает реакции сопряженного замещения, и с него мы начнем наше рассмотрение. Он называется «механизм присоединения–элиминирования».

Механизм присоединения–элиминирования

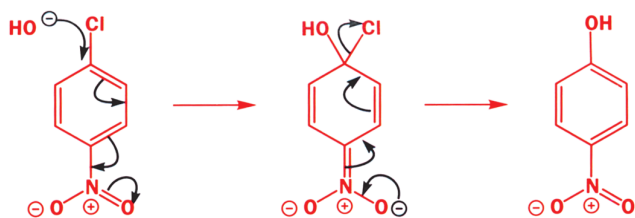
Рассмотрим реакцию сопряженного замещения между циклическим β-фтореноном и вторичным амином. Обычно за стадией образования енолята следует выброс отрицательно заряженной частицы, в данном случае фторид-иона, с образованием продукта реакции.



Теперь изобразим практически такую же реакцию, но с двумя дополнительными двойными связями в кольце. Это не имеет значения в данном механизме: реакции одинаково протекают в случае и алифатического, и ароматического цикла. Сопряженное присоединение стало нуклеофильным ароматическим замещением.



Механизм реакции включает *присоединение* нуклеофила с последующим *отщеплением* уходящей группы, т. е. представляет собой **механизм присоединения–элиминирования**. Нет необходимости иметь в составе молекулы карбонильную группу – годится любая электроноакцепторная группа; единственным требованием является то, чтобы имела возможность перемещения электронов из цикла к этой стабилизирующей анион группе. Ниже в качестве примера приведена *p*-нитрогруппа.



Здесь нуклеофил (OH^-), уходящая группа (Cl^-), стабилизирующая анион группа (NO_2) и ее положение (*пара*) отличаются от предыдущего случая, но реакция все же идет: используется сильный нуклеофил, отрицательный заряд может быть рассредоточен по двум атомам кислорода нитрогруппы, а хлорид-анион – лучшая уходящая группа, чем OH^- .

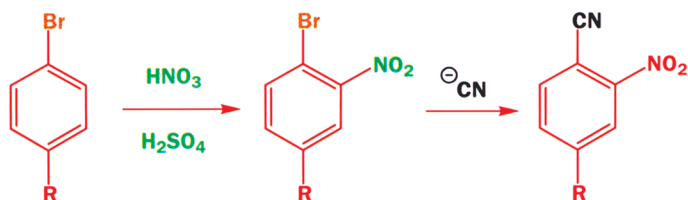
В типичной реакции нуклеофильного ароматического замещения участвуют

- либо кислород- или азотсодержащий нуклеофил, либо цианид-анион в качестве нуклеофила,
- галогенид-ион в качестве уходящей группы,
- карбонильная, нитро- или цианогруппа в *орто*- или *пара*-положении к уходящей группе.

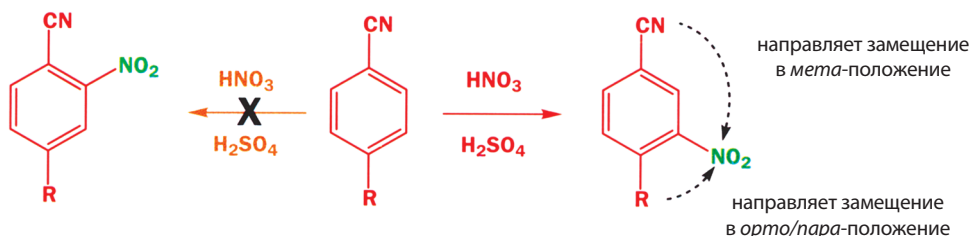
Если вы попытаетесь провести аналогичную реакцию с субстратом, имеющим стабилизирующую анион группу в *мета*-положении, то она не будет протекать. Вы не можете в этом случае нарисовать стрелки для перемещения электронов к атому кислорода. Убедитесь в этом сами.



Так как нитрогруппа обычно вводится посредством реакций электрофильного ароматического замещения (гл. 22) и галоген является *орто/пара*-ориентантом в реакциях нитрования, удобной последовательностью является нитрование с последующим нуклеофильным замещением.

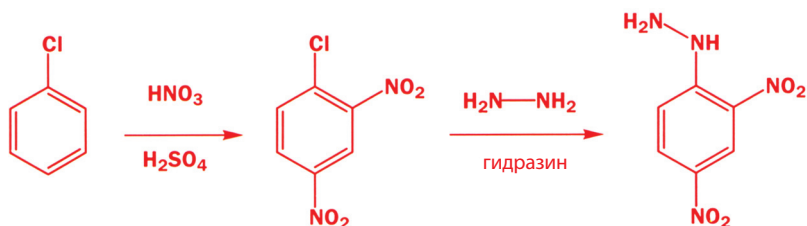


Эта последовательность полезна, так как нитрогруппу нельзя ввести прямо с образованием конечного продукта, поскольку нитрование должно протекать в другое положение. Ведь цианогруппа – *мета*-ориентант, тогда как алкильная группа (R) – *орто/пара*-ориентант.



Наличие в молекуле двух активирующих электроноакцепторных групп лучше, чем наличие только одной такой группы. Двойное нитрование хлорбензола приводит к образованию очень электрофильного арилгалогенида. Его реакция с гидразином приводит к образованию полезного реактива.

Кроме того, он очень токсичен! Причина та же, что и в случае акцепторов Михаэля, – это соединение канцерогенно.

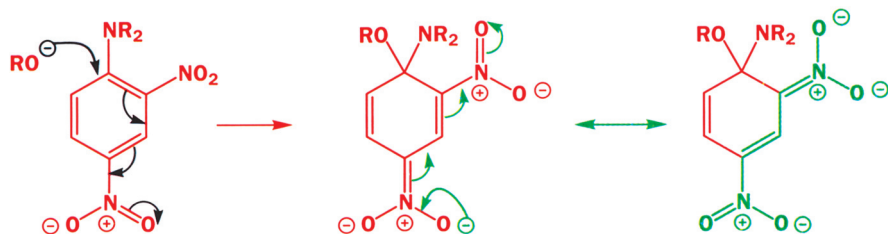


Это соединение образует окрашенные кристаллические имины (гидразоны) с большинством карбонильных соединений. До изобретения спектроскопии они использовались для характеристики альдегидов и кетонов (см. т. 1, с. 480).

Интермедиат реакции присоединения–элиминирования

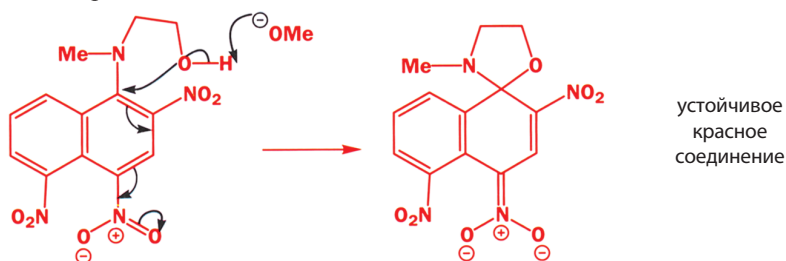
Каковы доказательства того, что интермедиат реакции присоединения–элиминирования действительно таков, как мы его изображаем? Когда протекает реакция, подобная последней, реакционная смесь часто приобретает пурпур-

делокализация отрицательного заряда в интермедиате

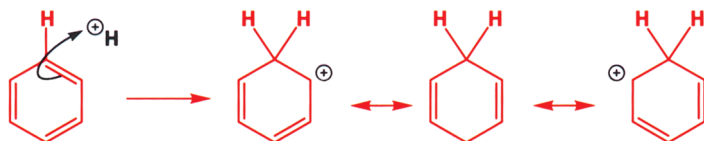


ную окраску, которая затем снова пропадает. В некоторых случаях окраска устойчива, и она появляется именно благодаря присутствию интермедиата. Приведен пример, в котором анион RO^- атакует молекулу нитроанилина.

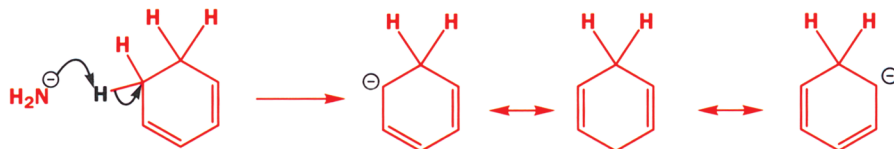
Этот интермедиат устойчив, поскольку ни одна из потенциальных уходящих групп (NR_2 или OR) не является достаточно хорошей. Если нуклеофил представляет собой часть той же самой молекулы, то интермедиат становится устойчивым циклическим соединением, и его можно выделить. Он более устойчив, поскольку никакая из уходящих групп не может отщепиться от молекулы, так как она «привязана» к циклу. Отметим, что в этой молекуле имеется *три* активирующие нитрогруппы, которые стабилизируют отрицательный заряд.



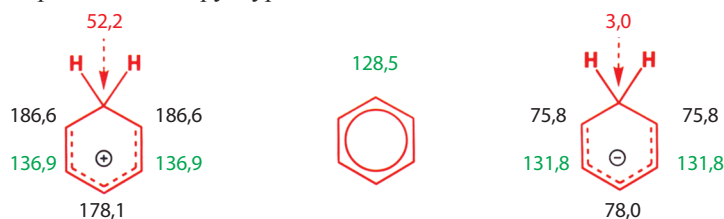
Какова природа этого интермедиата? Мы можем наилучшим образом ответить на этот вопрос, если сравним спектры ЯМР ^{13}C трех частиц: самого бензола, простейшей модели нашего карбанионного интермедиата (без заместителей) и простейшей модели катионного интермедиата в реакции электрофильного ароматического замещения. К последнему соединению приводит прямое протонирование бензола.



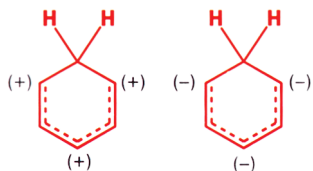
Интермедиат нуклеофильного замещения нельзя получить присоединением к бензолу гидрид-иона H^- , так как такая реакция не идет. Ола, впервые исследовавший карбокатионы (т. 1, с. 554), предложил получать его обработкой дигидробензола (циклогексадиена) сильным основанием. Депротонирование приводит к образованию аниона.



Ниже приведены подробные данные о спектрах ЯМР этих соединений и бензола. Мы будем использовать для каждого из ионов структурную формулу, показывающую делокализацию заряда по пяти тригональным атомам циклической системы. Вы можете судить сами, насколько спектры ЯМР подтверждают эти структуры.



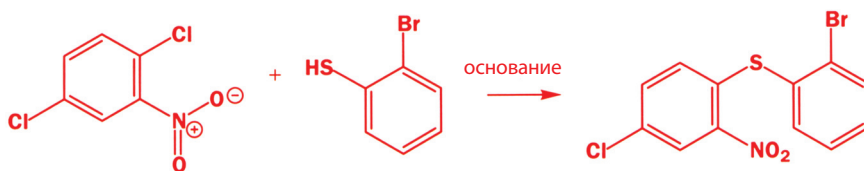
Напоминание. Большой химический сдвиг означает меньшее электронное экранирование, а меньший химический сдвиг – большее электронное экранирование.



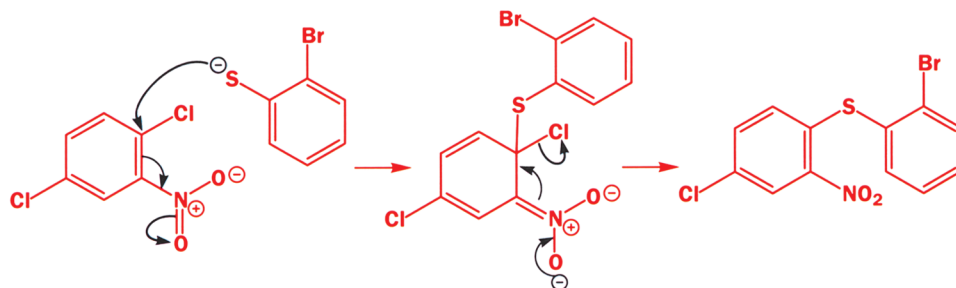
Очень показательные результаты! Сдвиги *мета*-атомов углерода в обоих ионах очень слабо отличаются от сдвигов в самом бензоле (около 130 м. д.). Но сигналы как *орто*-, так и *пара*-углеродных атомов в катионе сдвинуты в слабое поле и имеют большие химические сдвиги, тогда как сигналы *орто*- и *пара*-углеродных атомов в анионе сдвинуты в сильное поле и имеют меньшие химические сдвиги.

Это различие очень велико – около 100 м. д. между катионом и анионом! Из этих спектров ясно следует, что заряд в ионах делокализован почти исключительно на *орто*- и *пара*-атомах углерода в обоих случаях. Структуры на полях показывают эту делокализацию.

Это означает, что стабилизирующие группы, такие как нитро- или карбонильная в случае аниона, должны располагаться при *орто*- или *пара*-атомах углерода, чтобы оказывать какое-либо влияние. Это хорошо иллюстрируется селективным замещением одного атома хлора из двух возможных. Замещается атом хлора в *орто*-положении, а атом хлора в *мета*-положении сохраняется.

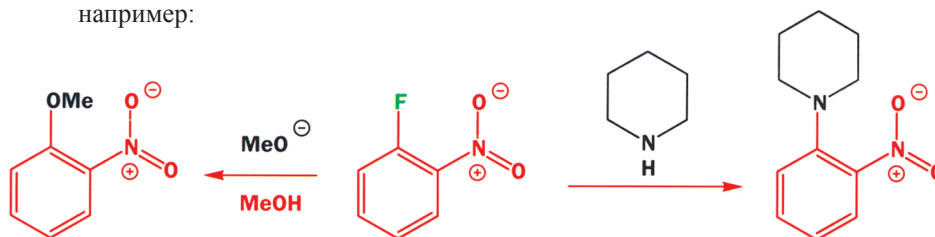


Реакции по механизму присоединения–элиминирования хорошо протекают, если анион, представляющий собой серосодержащий нуклеофил, атакует связанный с хлором углеродный атом в *орто*-положении к нитрогруппе. В этом случае положительный заряд может быть делокализован на нитрогруппе. Убедитесь сами, что этого не происходит, если атака пойдет по другому атому углерода. Эта практически важная реакция используется в промышленности для производства лекарственных препаратов группы транквилизаторов.



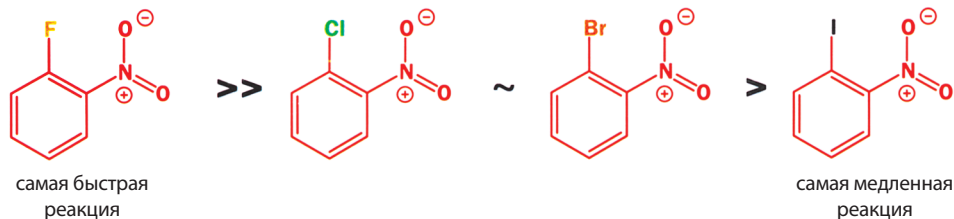
Уходящая группа и механизм реакции

В первой из приведенных выше реакций нуклеофильного ароматического замещения в качестве уходящей группы фигурировал фторид-ион. В этой реакции фторид-ион очень эффективен, и даже такое простое соединение, как 2-нитрофторбензол, быстро реагирует с разнообразными нуклеофилами, например:



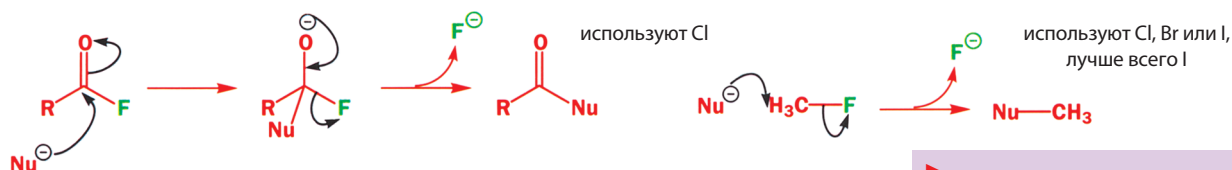
Такая реакция протекает и с другими 2-нитрогалогенбензолами, но менее эффективно. Фторсодержащее соединение реагирует в 10^2 – 10^3 раз быстрее, чем хлор- и бромзамещенные соединения, а иодбензол реагирует еще медленнее.

Реакционная способность 2-галоген-1-нитробензолов в реакциях нуклеофильного ароматического замещения



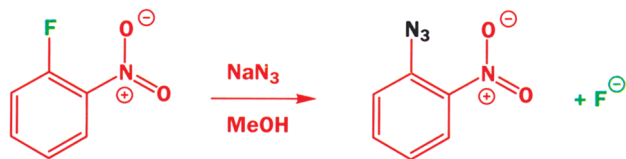
Это может удивить вас. Когда мы рассматривали другие реакции нуклеофильного замещения, например замещение у карбонильной группы или насыщенного атома углерода, мы никогда не использовали в качестве уходящей группы фторид-ион! Связь C–F очень прочная, наиболее прочная из всех простых связей с углеродом, и ее трудно разорвать.

Эти реакции не используются

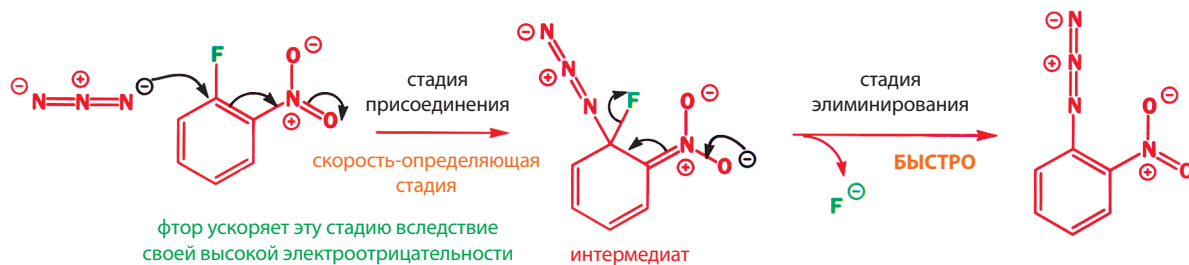


Так почему же фтор часто предпочтителен в реакциях нуклеофильного ароматического замещения и почему он уходит быстрее, чем другие галогены, в противоположность иным реакциям? Заметим, что мы не называли фторид-анион лучшей уходящей группой в реакциях нуклеофильного ароматического замещения. Это не так! Объяснение позволяет лучше понять механизм реакции. Мы используем азид-ион в качестве нуклеофила, поскольку он хорошо изучен и является одним из наилучших нуклеофилов.

► Азиды – хорошие нуклеофилы вследствие их формы (они похожи на иголку) и поэтому они одинаково нуклеофильны с любого конца. Мы рассматривали азиды в гл. 17, т. 1, с. 594.



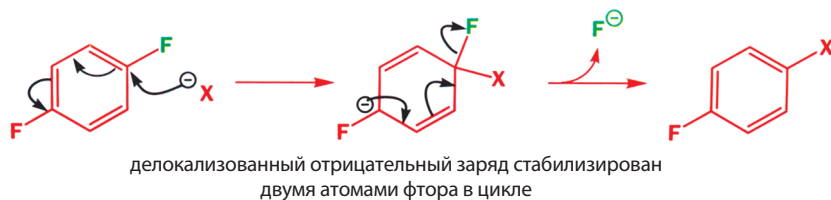
Механизм этой реакции в точности такой же, как мы обсуждали выше: двухстадийная последовательность присоединения–элиминирования. В двухстадийном механизме одна из стадий является более медленной и определяет скорость; другая стадия неважна для общей скорости реакции. Мы можем утверждать, что в механизме нуклеофильного ароматического замещения более медленной будет первая стадия, потому что она приводит к потере ароматичности. Вторая стадия восстанавливает ароматичность и является быстрой. Действие фтора или любой другой уходящей группы может осуществляться только благодаря эффекту на первой стадии. Как бы ни была хороша уходящая группа, это может оказаться неважным: скорость второй стадии – стадии, на которой отщепляется фторид-ион, – не влияет на общую скорость реакции.



Отметим, что это *индуктивный* эффект: он представляет собой исключительно собственную поляризацию связи C–F. Контрастом является электроноакцепторное действие нитрогруппы, которое осуществляется (в основном) благодаря мезомерному эффекту.

Фтор, в действительности, замедляет вторую стадию (по сравнению, скажем, с Cl), но он ускоряет первую стадию просто по причине своего сильного индуктивного эффекта. Это самый электроотрицательный элемент, и он стабилизирует анионный интермедиат, участвуя в делокализации электронов бензольного кольца.

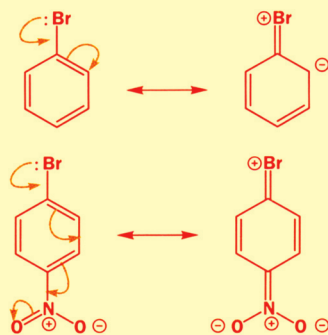
Яркой иллюстрацией действия фтора могут служить реакции бензольных циклов, содержащих более одного атома фтора в качестве заместителей. Они подвергаются нуклеофильному замещению без наличия каких-либо дополнительных электроноакцепторных групп. Все нереагирующие атомы фтора помогают стабилизировать отрицательный заряд в интермедиате.



Опасность для интеллектуального здоровья!

В некоторых учебниках утверждается, что нуклеофильное ароматическое замещение не происходит в случае простых арилгалогенидов вследствие сопряжения между неподеленными парами электронов атома галогена и ароматической системой.

На этом основании можно предположить, что реакцию можно остановить, сделав связь C–Br более прочной. Это нонсенс. Реакция не протекает в случае простых арилгалогенидов, поскольку для нее нет приемлемого механизма. Легко показать, что указанная в учебниках причина неверна. Сопряжение в этом нитросоединении намного больше, чем в бромбензоле, так что оно должно быть еще менее реакционноспособным.

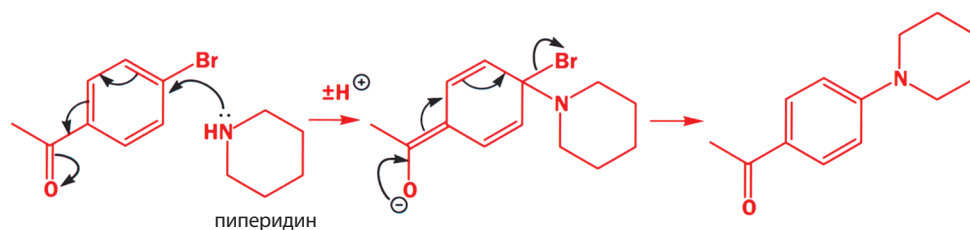


В действительности, как вы знаете, это соединение намного более реакционноспособно по отношению к нуклеофилам. Ошибочная причина, указанная в учебниках, могла бы также означать, что фторид-ион значительно менее эффективен в качестве уходящей группы в данных реакциях, поскольку аналогичное сопряжение еще сильнее в случае фтора, чем других галогенов, так как его *p*-орбиталь соответствует по размеру (*2p*) *p*-орбитали атома углерода, с которой происходит сопряжение. Вы уже знаете, что на самом деле ситуация противоположна.

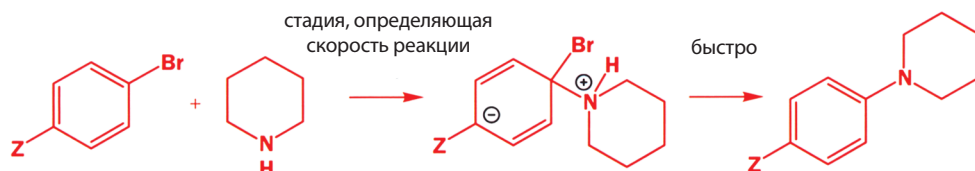
Прочность связи с уходящей группой не влияет на эффективность реакции нуклеофильного ароматического замещения, поскольку это связь не разрывается на стадии, определяющей скорость реакции. Поймите механизм, и все это станет ясно.

Активирующие стабилизирующие анион заместители

До сих пор мы широко использовали нитрогруппу, и это было правильно и оправдано, так как это лучшая группа для стабилизации анионного интермедиата. Таким же действием обладают карбонильная, циано- или серосодержащие группировки, такие как сульфоксидная и сульфогруппа. Далее проведено сравнение реакций замещения бромид-иона вторичным амином пиперидином в субстратах, содержащих различные заместители. Первой приведем реакцию с ароматическим кетоном.

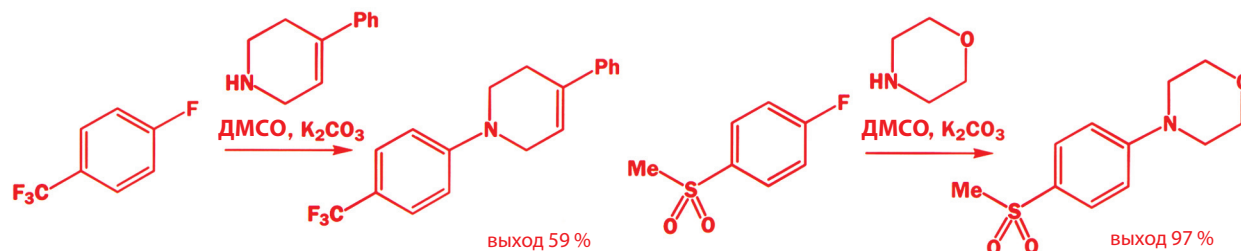
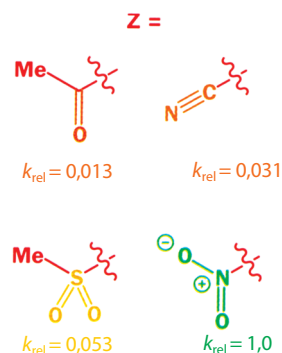


Теперь рассмотрим скорости таких реакций для субстратов с различными активирующими группами. Механизм реакции во всех случаях один и тот же, единственным отличием является электроноакцепторная способность активирующей группы. Отметим снова, что она крайне важна как для первой стадии, определяющей скорость реакции, так и для стабилизации интермедиата. Символом **Z** обозначена стабилизирующая анион группа, а на полях показано, чем **Z** может быть. Цифры означают относительную скорость реакции по сравнению с **Z** = нитрогруппа.



Все соединения реагируют медленнее, чем нитропроизводное. Мы уже отмечали (гл. 8, т. 1 и 22), что наиболее сильным акцептором электронов является нитрогруппа. Здесь мы находим новое подтверждение этого утверждения. Сульфон реагирует вдвое медленнее, нитрил – втрое медленнее, а кетон – в 100 раз медленнее.

Нитрогруппа – лучшая активирующая группа, однако все другие тоже действуют, особенно в комбинации с фторидом в качестве уходящей группы. Ниже приведены две реакции, которые протекают эффективно при наличии отличных от нитрогруппы стабилизирующих анион групп. Заметим, что трифторметильная группа обладает активирующим действием только благодаря своему значительному индуктивному эффекту.

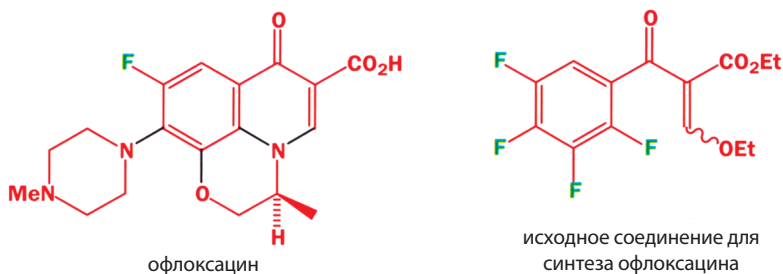


• Вывод

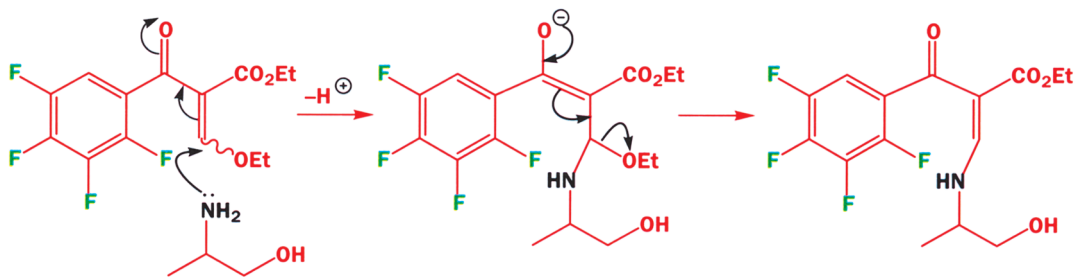
Любая стабилизирующая анион (электроноакцепторная) группа в *орто*- или *пара*-положении к потенциальной уходящей группе может быть использована, чтобы сделать возможной реакцию нуклеофильного ароматического замещения.

Некоторые аспекты медицинской химии – получение антибиотиков

Чтобы продемонстрировать применимость этих реакций и для синтеза более сложных молекулах, опишем часть процесса получения нового антибиотика – офлоксацина (таривиды). Исходным соединением служит ароматическое соединение, содержащее четыре атома фтора. Три из них специфически замещаются различными нуклеофилами, а последний присутствует в самом антибиотике. Этот синтез также включает реакцию сопряженного замещения. В структуре офлоксацина (приведена ниже) выделен оставшийся атом фтора и (изображенные черным цветом) четыре связи, которые образуются в результате реакций, обсуждавшихся в данной главе. Приведена также формула исходного соединения с четырьмя атомами фтора.

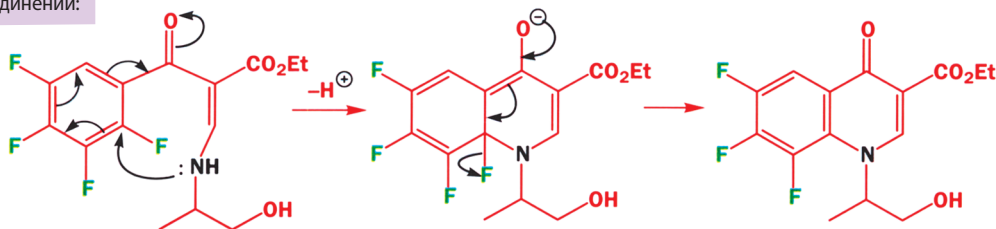


Получение исходного соединения включает реакции, которые будут рассмотрены в гл. 28. Следующей реакцией является сопряженное замещение. В качестве нуклеофила используется аминспирт, и он вступает в реакцию сопряженного присоединения по двойной связи. Заметим, что к алкену присоединяется более нуклеофильная аминогруппа, а не гидроксильная группа. Когда же на завершающей стадии сопряженного замещения отщепляется отрицательно заряженная частица, наилучшей уходящей группой является алколят, а не очень неустойчивый амид-анион.

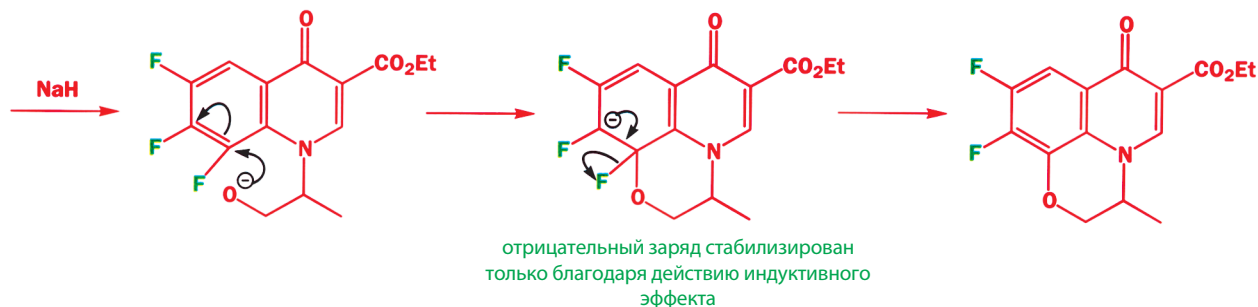


► Мы нарисовали стрелки по окружности цикла по самому длинному пути, поскольку мы изобразили двойные связи в тех же положениях, что и в исходном соединении: это всего лишь один из способов изображения механизма, и не имеет значения, как рисовать стрелки: по всему периметру ароматического цикла или по наиболее короткому возможному пути.

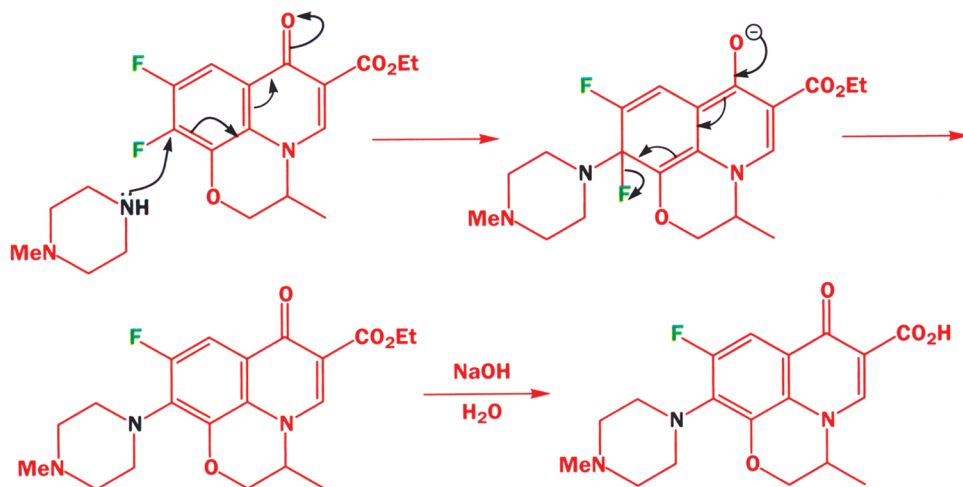
Затем следует стадия первого нуклеофильного ароматического замещения. Аминогруппа атакует *орто*-положение по отношению к карбонильной группе, так что может образоваться енолятный интермедиат. При отщеплении аниона замещается первый атом фтора.



Обработка основанием (можно использовать NaH) далее превращает OH-группу в алкоголят, и под действием алкоголята осуществляется второе нуклеофильное ароматическое замещение. В этой реакции атакуется *мета*-положение по отношению к кетогруппе, так что мы не можем делокализовать отрицательный заряд на атоме кислорода. Оставшиеся три атома фтора должны стабилизировать его благодаря своему индуктивному эффекту, описанному ранее.



При восстановлении ароматичности отщепляется второй атом фтора, и их остается только два. Затем один из них замещается под действием внешнего нуклеофила – амина. Легко предсказать, какой из атомов фтора будет замещаться, поскольку необходимо стабилизировать заряд в интермедиате.

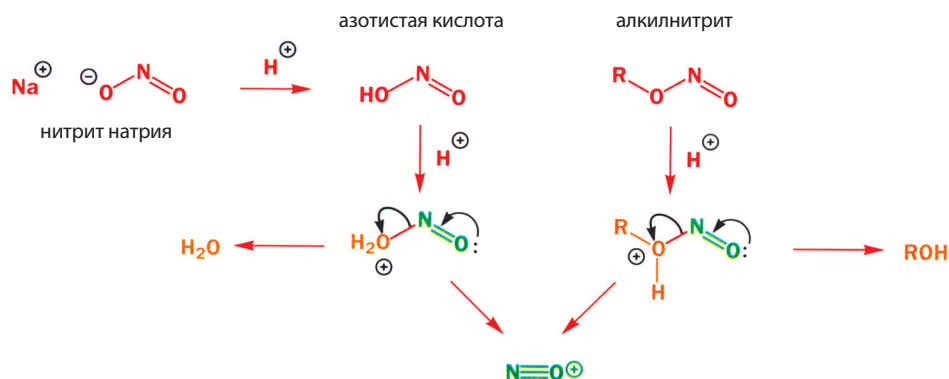


Таким образом замещается третий атом фтора, и все, что осталось сделать, – это гидролизовать сложный эфир до аниона свободной кислоты водным раствором основания (гл. 12, т. 1). Все простые реакции этой сложной последовательности мы уже описывали в данной книге, и они являются кульминационным моментом этого раздела, посвященного механизму присоединения–элиминирования реакций нуклеофильного ароматического замещения. Теперь необходимо рассмотреть два других реже встречающихся механизма нуклеофильного ароматического замещения.

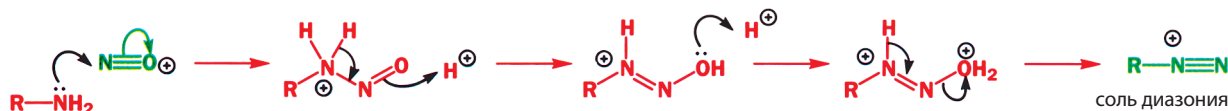
S_N1-Механизм нуклеофильного ароматического замещения – диазониевые соединения

При обработке первичных аминов азотистой кислотой (HONO) или обычно солью азотистой кислоты либо алкилнитритом в растворе кислоты образуется неустойчивая **соль диазония**. Мы встречали соли диазония в гл. 22, где рас-

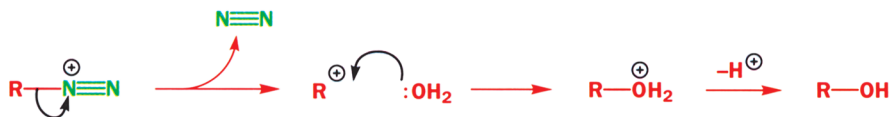
сматривались реакции их сочетания с образованием азосоединений, но они могут также реагировать и по-другому. Прежде всего вспомним механизм образования таких диазониевых солей. Первой стадией является получение реакционноспособной частицы NO^+ .



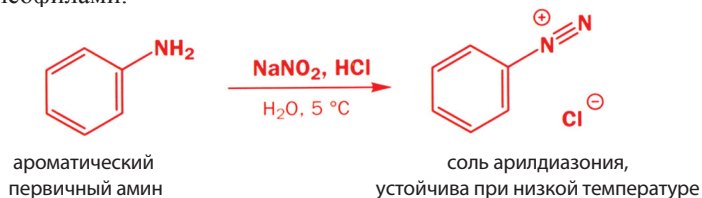
Катион NO^+ затем атакует неподеленную пару электронов атома азота амина, после чего происходит дегидратация. Механизм этой реакции очень прост – он снова включает стадию переноса протона! Конечно, имеется ассоциированный с NO^+ анион, и это может быть сопряженное основание (обычно Cl^-) кислоты, использованной для образования NO^+ .



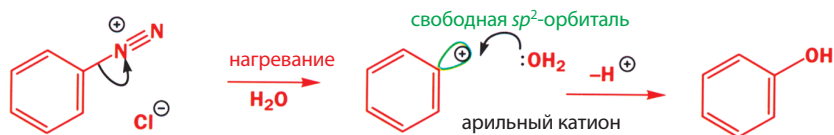
Если R – алкильная группа, то такая соль диазония очень неустойчива и немедленно теряет газообразный азот с образованием плоского карбокатиона, который обычным образом реагирует с нуклеофилом по $\text{S}_{\text{N}}1$ -механизму (гл. 17, т. 1) или отщепляет протон по $\text{E}1$ -механизму (гл. 19). Он может, например, реагировать с водой с образованием спирта.



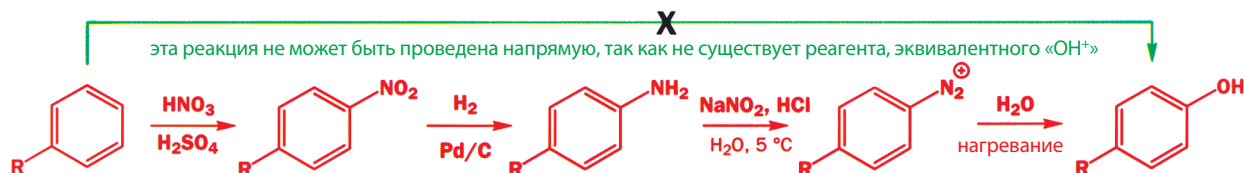
Если R – арильная группа, то карбокатион еще менее устойчив (по причинам, которые мы уже обсуждали, и прежде всего потому, что свободной орбиталью является sp^2 -гибридная орбиталь, а не p -орбиталь), и это делает реакцию отщепления азота медленной. Если проводить диазотирование при более низкой температуре (около 0°C , а обычно реакцию проводят при 5°C), то соль диазония устойчива и может быть введена в реакции с различными нуклеофилами.



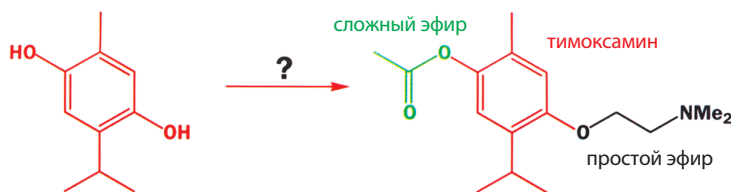
Если нагреть водный раствор соли арилдиазония, то вода снова действует как нуклеофил и из амина образуется фенол. Интермедиатом является арильный катион, и здесь происходит $\text{S}_{\text{N}}1$ -реакция в ароматическом кольце.



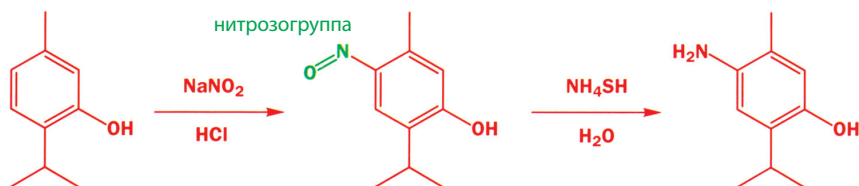
Значение этой реакции состоит в том, что обычными реакциями электрофильного замещения трудно присоединить атом кислорода к бензольному кольцу, так как нет хорошего реагента «OH⁺». Атом же азота легко может быть введен нитрованием, а последующие реакции восстановления и диазотирования позволяет заместить нитрогруппу на гидроксильную.



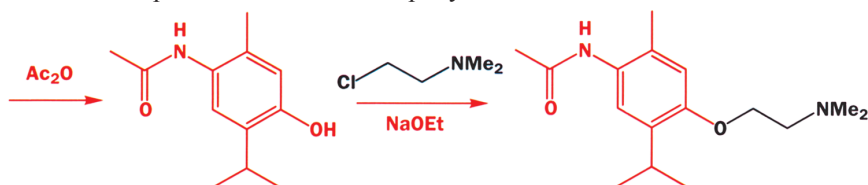
Эта последовательность реакций практически используется в производстве лекарств. Примером может служить лекарственный препарат тимоксамин (моксисилит), который представляет собой простую структуру со сложноэфирной и простой эфирной группами, присоединенными к бензольному кольцу своими кислородными атомами.



Кажется, что это соединение легко можно получить алкилированием и ацилированием дигидроксибензола. Но как избирательно проацилировать фенольную группу, изображенную слева на схеме, а фенольную группу, изображенную справа, – проалкилировать? Французские фармацевты нашли остроумное решение. Они начали с соединения, содержащего только одну OH-группу, проалкилировали его и только потом ввели вторую гидроксигруппу с использованием реакции замещения в диазониевых солях. Они использовали простой фенол и вводили азот в виде нитрозо- (NO), а не нитрогруппы (NO₂) на первых двух стадиях процесса.



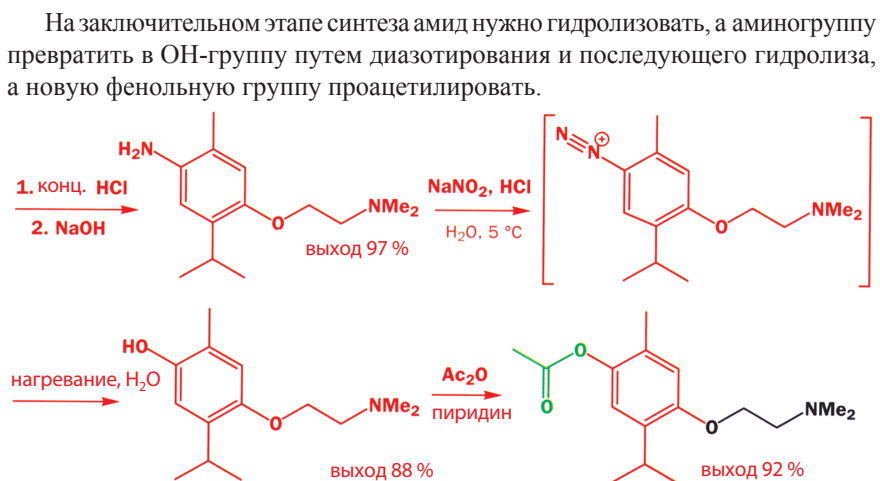
Восстановление NO-группы протекает легче, чем восстановление NO₂-группы, и оно осуществляется действием HS⁻. Теперь амин можно превратить в амид, чтобы уменьшить его нуклеофильность и чтобы алкилирование фенола протекало без образования побочных продуктов.



► При нитровании ароматического соединения образуется интермедиат (NO⁺), подобный тому, который используется в реакции диазотирования, и эта реакция действительно очень похожа на нитрование енола, которое описано на с. 122. Там продукт таутомеризовался в оксим – здесь это невозможно. Убедитесь, что вы можете изобразить механизм этой реакции и объясните, почему NO-группа вводится в это положение.

■ Восстановление NO₂-группы обсуждается в гл. 24, с. 229.

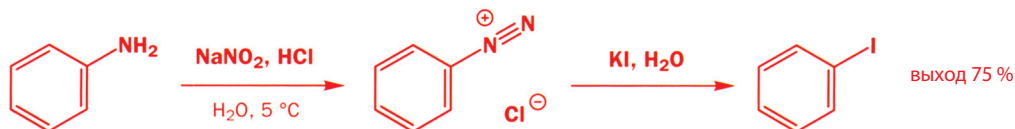
► Это «защита» аминогруппы превращением ее в амидную: защитные группы обсуждаются в следующей главе. Аминогруппа более нуклеофильна, чем фенольная, так что именно она должна алкилироваться, если ее не защитить. Защита вводится селективно, поскольку аминогруппа предпочтительно по сравнению с фенольной атакует ангидрид. Теперь амид менее нуклеофилен, чем фенол, так что алкилирование пойдет по кислороду. Вы можете изобразить механизм всех этих стадий и убедиться, что вы понимаете, почему они протекают именно по такому пути.



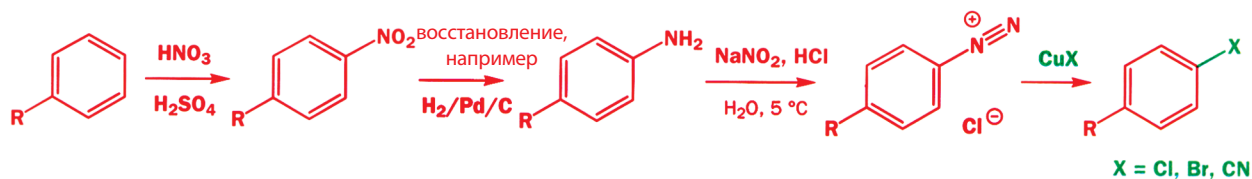
Это еще один пример синтеза, в котором практически с каждой стадией вы уже встречались в этой книге! Здесь имеются три реакции нуклеофильного замещения у карбонильной группы, одна S_N2 -реакция, одно электрофильное и одно нуклеофильное ароматическое замещение (последнее протекает по S_N1 -механизму), а также восстановление. Вся эта химия уже вам известна, и здесь она применена в патентованном производстве полезного лекарственного средства.

Другие нуклеофилы

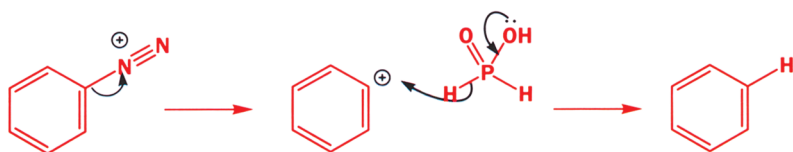
Поскольку соли арилдiazония достаточно устойчивы, другие нуклеофилы могут быть введены в реакции с арильным катионом при нагревании диазониевой соли. Важным является использование иодид-иона, так как эта реакция позволяет с высоким выходом получить арилиодиды. Арилиодиды не так легко получить реакциями электрофильного замещения (гл. 22), как арилхлориды или арилбромиды, поскольку иод недостаточно реакционноспособен, чтобы атаковать бензольное кольцо. Арилиодиды используются во многих современных реакциях, катализируемых соединениями палладия, например в реакции Хека, с которой вы встретитесь в гл. 48 (т. 3).



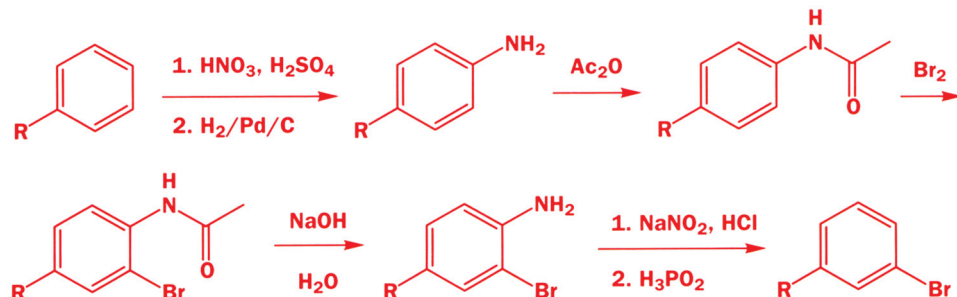
Другие нуклеофилы, такие как хлорид-, бромид- и цианид-анионы, лучше всего присоединяются в присутствии солей меди(I). Эти реакции практически всегда радикальные (гл. 39, т. 3). Поскольку ароматические амины обычно получают восстановлением нитросоединений, общая последовательность реакций выглядит подобно этой.



Реакцией, которая может также рассматриваться как восстановление солей диазония, является замещение N_2^+ на H. Хорошим реагентом для этого служит H_3PO_2 .



Конечно, бессмысленно получать таким образом бензол, но эта реакция позволяет ввести аминогруппу с целью желательным образом направить электрофильное замещение и затем удалить ее. Ниже приведен типичный пример.

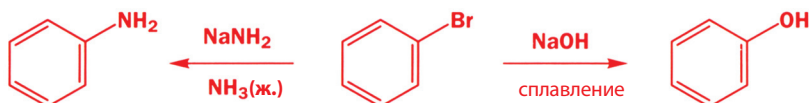


Нитрование происходит в *para*-положение по отношению к алкильной группе, и после восстановления введенный азотсодержащий заместитель становится мощным *орто*-ориентантом, так что бром направляется в *мета*-положение к первоначальной алкильной группе (гл. 22). Удаление аминогруппы восстановлением позволяет получить *м*-бромалкилбензолы, которые нельзя получить напрямую.

Ариновый механизм

В этом разделе приведен еще один из механизмов реакции ароматического нуклеофильного замещения – удивительнейший механизм из тех, что вы видели, и наиболее невероятный из встречавшихся вам интермедиатов! Со своей стороны, мы надеемся убедить вас, что этот механизм не только возможен, но и достаточно обычен.

В начале раздела «Реакции нуклеофильного ароматического замещения» (с. 183) мы говорили, что замещение бромид-иона в бромбензоле на гидроксид-ион не происходит. Это утверждение не вполне корректно. Замещение на гидроксид-ион в бромбензоле может протекать, но только в более жестких условиях – например, при сплавлении бромбензола и NaOH при очень высокой температуре. Подобная реакция с очень мощным реагентом NaNH₂ (источник иона NH₂⁻) также протекает, но при более низкой температуре.

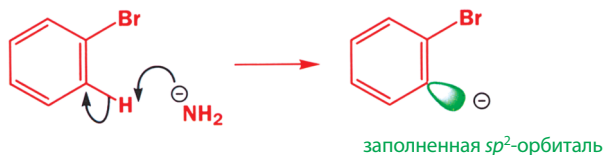


Эта реакция стала известна задолго до того, как было объяснено, как именно она происходит. Она не идет по S_N2-механизму, как мы объясняли в начале этого раздела, и она не может происходить по механизму присоединения–элиминирования, поскольку здесь нет никакой группы, которая могла бы участвовать в стабилизации отрицательного заряда в интермедиате. Первым намеком на истинный механизм стало то, что все нуклеофилы, которые

Эти реакции известны очень давно, и теперь несколько устарели. Многие заместители, которые трудно ввести обычными методами, вводят теперь, используя реакции прямого металлирования (*орто*-литиирование), которые обсуждались в гл. 9.

Важно, чтобы вы увидели сами, почему арильный анион является более устойчивым интермедиатом, чем арильный катион. Наличие незаполненной sp^2 -гибридной орбитали означает, что электроны находятся на более высокой по энергии p -орбитали, вместо того чтобы располагаться на более низкой по энергии sp^2 -гибридной орбитали. Наличие заполненной sp^2 -орбитали, с другой стороны, означает, что незаполненные орбитали с более низкой энергией отсутствуют.

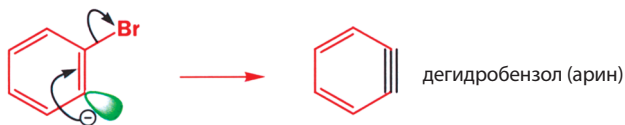
реагируют по этому пути, являются сильными основаниями. Это позволяет предположить, что реакция начинается с отщепления протона в *орто*-положении к уходящей группе.



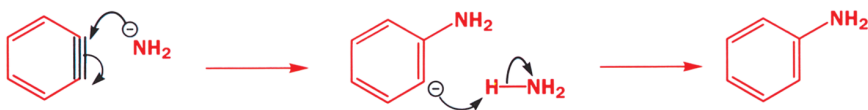
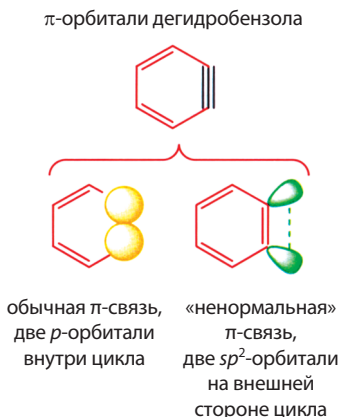
Карбанионный центр находится на sp^2 -гибридной орбитали в плоскости цикла. Действительно, этот интермедиат очень похож на арильный катион образующийся в качестве интермедиата реакции S_N1 -замещения в солях диазония. Но тот не имел электронов на sp^2 -гибридной орбитали, а карбанион имеет два электрона.

Почему должен отщепляться именно этот протон, а не какой-нибудь другой? Атом брома является электроотрицательным, и связь C–Br расположена в плоскости sp^2 -гибридной орбитали и оттягивает электроны с нее. Стабилизация тем не менее является слабой, и только сильные основания могут осуществлять эту реакцию.

Следующая стадия – отщепление бромид-иона в реакции элиминирования. Это стадия, в которую трудно поверить, поскольку интермедиат, который мы предполагаем, представляется невозможным. Орбитали также не идеальны для элиминирования, поскольку они находятся в *син*-положении, а не в *анти*-положении, необходимом для антиперипланарного элиминирования. Тем не менее элиминирование происходит.



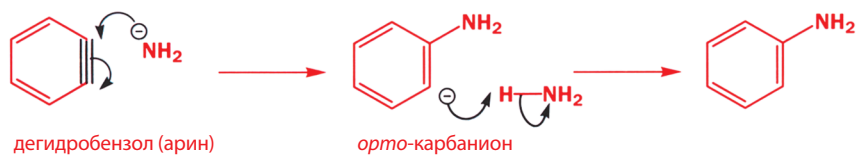
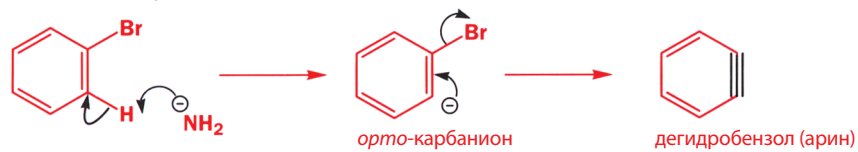
Интермедиат этой реакции называется дегидробензолом (арином), так как это алкин с тройной связью в бензольном цикле. Но что обозначает эта тройная связь? Она, конечно, не является нормальной ацетиленовой связью, которая линейна. Фактически только одна из π -связей – та, которая все еще является частью ароматической системы, – является «нормальной». Другая π -связь – новая – образуется перекрыванием двух sp^2 -гибридных орбиталей на внешней стороне цикла. Эта дополнительная π -связь очень слабая, и дегидробензол – очень неустойчивый интермедиат. Когда такая структура впервые была предложена, очень небольшое число химиков поверили в нее, и необходимо было провести строгое доказательство ее существования, прежде чем она стала общепризнанной. Мы коротко коснемся этого, но давайте сначала закончим описание механизма. В отличие от нормальных алкинов дегидробензол является электрофилом, так как слабая тройная связь может быть атакована нуклеофилами.



Отметьте симметрию этого механизма. Дегидробензол образован из *орто*-карбаниона и дает *орто*-карбанион, который реагирует с нуклеофилом. Полный механизм образования анилина из бромбензола включает элиминирование

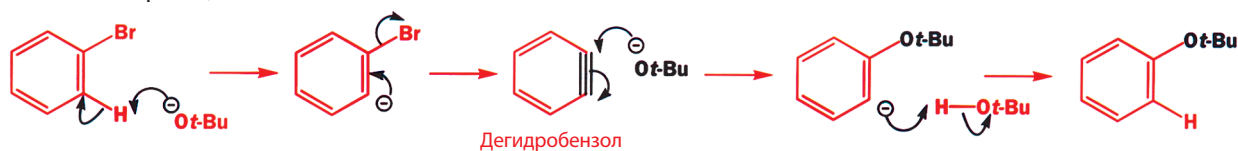
с образованием дегидробензола, за которым следует присоединение нуклеофила к его тройной связи. Помимо всего прочего, этот механизм «обратен» обычному механизму присоединения – элимирования для нуклеофильного ароматического замещения, поэтому его иногда называют механизмом **элиминирования – присоединения**.

Стадия элиминирования



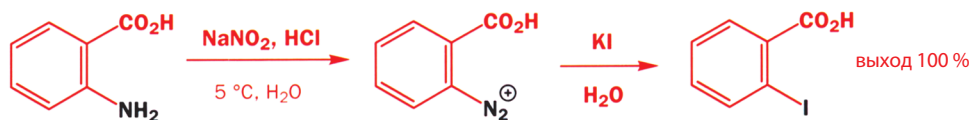
Вспомните, что ДМСО сольватирует K^+ , но не сольватирует RO^- , так что RO^- оказывается реакционноспособным «голым анионом».

Только нуклеофильные основания, способные оторвать *орто*-протон, могут вызывать эту реакцию. Известные примеры включают окси-анионы, амидные анионы (R_2N^-) и карбанионы. Наиболее основный из алкоголятов *трет*-бутилат-анион будет реагировать с бромбензолом, если использовать его калиевую соль в полярном апротонном растворителе ДМСО для достижения наибольшей реакционной способности.



Доказательства существования дегидробензола в качестве интермедиата

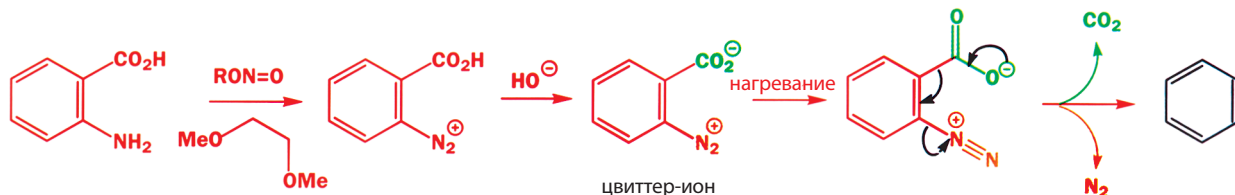
Как и следовало ожидать, образование дегидробензола – наиболее медленная стадия реакции, так что нет никакой надежды выделить его из реакционной смеси или даже зафиксировать его образование спектроскопическими методами¹⁾. Однако его можно получить в других реакциях, в отсутствие нуклеофилов, с которыми он мог бы реагировать. Наиболее важной является реакция диазотирования.



Реакция диазотирования протекает очень эффективно, как вы можете видеть по количественному выходу *орто*-иодзамещенной кислоты, образующейся при реакции соли диазония с иодид-ионом. Однако, если нейтрализовать соль диазония NaOH, она превратится во внутреннюю соль (цвиттер-ион), в котором отрицательный заряд карбоксилат-аниона уравновешен положительным зарядом диазониевой группы. Такое диазотирование обычно проводят с исполь-

¹⁾ Эта исключительно трудная задача была решена более 30 лет назад – в 1973 г. Дегидробензол был генерирован из антралиновой кислоты и изолирован в аргонной матрице Чапманом (O.L. Chapman) с сотр. и исследован методом ИК-спектроскопии – [см. *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6134 (1973); **97**, 6586 (1975)]. – Прим. ред.

зованием алкилнитрита в органическом растворителе (здесь диметоксиэтан), чтобы исключить возможность реакции катиона с такими нуклеофилами, как хлорид-анион или вода. При нагревании внутренней соли она распадается по предпочтительному с точки зрения энтропии пути с образованием диоксида углерода, азота и дегидробензола.

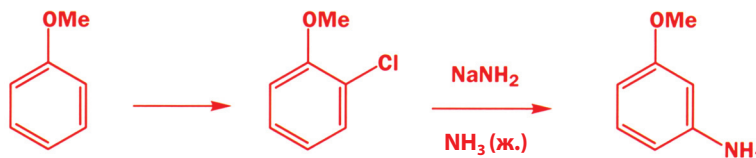


Нельзя выделить дегидробензол еще и потому, что он реагирует сам с собой, образуя димер с четырехчленным циклом между двумя бензольными кольцами. В масс-спектре цвиттер-иона наблюдается не только пик этого димера с m/z 152, но также интенсивный пик самого дегидробензола с m/z 76. Время жизни частицы в масс-спектрометре составляе ~ 20 нс (наносекунда = 10^{-9} с), так что дегидробензол может существовать в газовой фазе как минимум в течение этого промежутка времени.



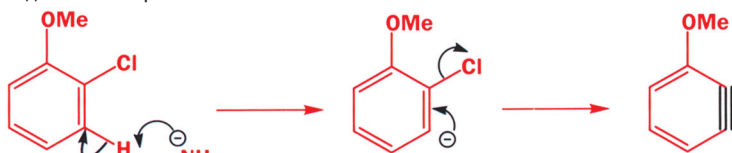
Дегидробензол, полученный при распаде цвиттер-иона, можно также превратить в аддукт реакции Дильса–Альдера (см. гл. 35, т. 3). Но это только показывает, что он может существовать в течение короткого промежутка времени, однако этот факт не может служить неоспоримым доказательством того, что дегидробензол является интермедиатом в реакциях нуклеофильного ароматического замещения. К счастью, существует еще одно очень убедительное доказательство.

Ариновый механизм имеет одну очень специфическую особенность. Тройная связь может быть атакована нуклеофилом по любому концу. Это можно не принимать в рассмотрение, когда мы имеем дело с бромбензолом, так как продукт в любом случае должен быть один и тот же, но мы можем сделать концы тройной связи различающимися, и тогда увидим нечто интересное. *орто*-Хлорарилловые эфиры легко получить хлорированием эфиров фенолов (гл. 22). При обработке этих соединений NaNH_2 в жидком аммиаке с высоким выходом образуется единственный амин.

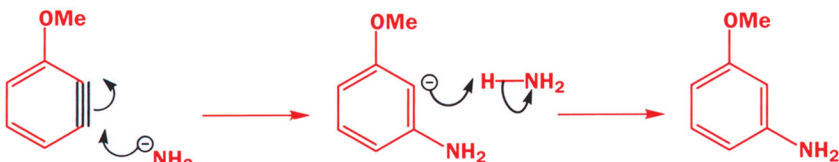


На этой схеме нет ошибки. Аминогруппа действительно получается в *ме-та*-положении, хотя хлор в исходном соединении находился в *орто*-положении. Было бы очень трудно объяснить это с точки зрения любого другого механизма, но легко объяснить с помощью аринового механизма. Используя две стадии, подобные тем, что мы изображали раньше, мы можем написать следующее:

Стадия элиминирования



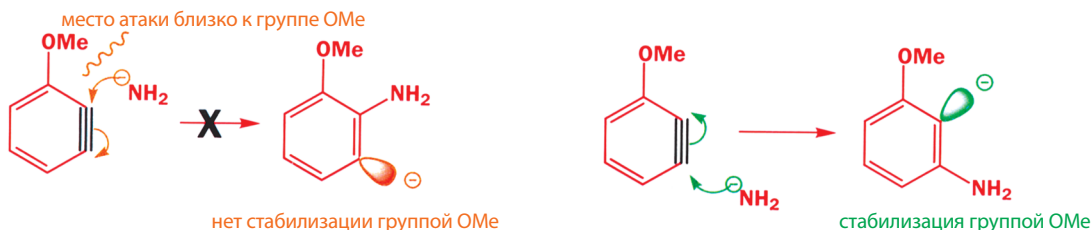
Стадия присоединения



► Кислород здесь является электроноакцепторной группой, поскольку анионный центр образуется в плоскости цикла, и не имеет возможности влиять на бензольные π -орбитали путем сопряжения. Конечно, если рассматривать π -орбитали, кислород является *донором* электронов вследствие наличия неподеленных пар электронов.

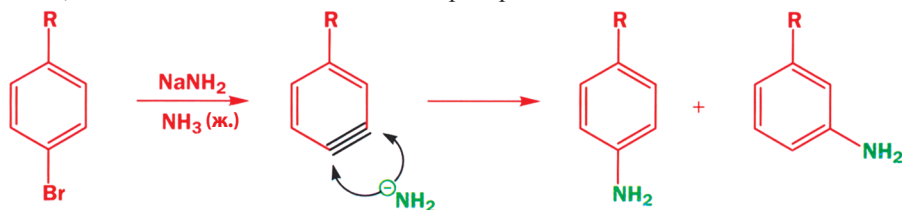
Эта схема показывает, как может образоваться *мета*-замещенный продукт, но почему он должен образовываться? Атака могла бы также протекать и по *орто*-положению, так почему же не образуется *орто*-замещенный продукт? Это происходит по двум причинам: электронным и пространственным. С точки зрения электронных факторов, анионный центр на атоме углерода, следующем за атомом, несущим электроотрицательный атом кислорода, предпочтителен, поскольку кислород является индуктивным акцептором. По той же причине облегчено депротонирование соседнего с хлором атома при образовании дегидробензола. С точки зрения пространственных факторов, лучше, если амид-ион будет атаковать более удаленное от группы OMe положение, а не соседнее с ней. Нуклеофильная атака на дегидробензол протекает в плоскости бензольного цикла, поскольку в этой плоскости расположена реагирующая орбиталь. Эта реакция, следовательно, очень чувствительна к пространственным затруднениям, так как атака нуклеофила должна происходить в плоскости, в которой уже лежат заместители.

► Пространственные затруднения не столь важны при электрофильном замещении или нуклеофильном замещении по механизму присоединения – элиминирования, как в реакциях по механизму элиминирования – присоединения. В обеих этих реакциях реагент атакует *p*-орбиталь под прямым углом к плоскости бензольного кольца и на некотором расстоянии от *орто*-заместителя.



Это удобный способ получения аминоэфиров с *мета*-расположением обеих групп, так как обе группы являются *орто*, *пара*-ориентантами, а поэтому такие *мета*-замещенные изомеры нельзя получить в реакциях электрофильного замещения. Альтернативой может служить более длинный путь с использованием диазониевых солей, как описано в предыдущем разделе.

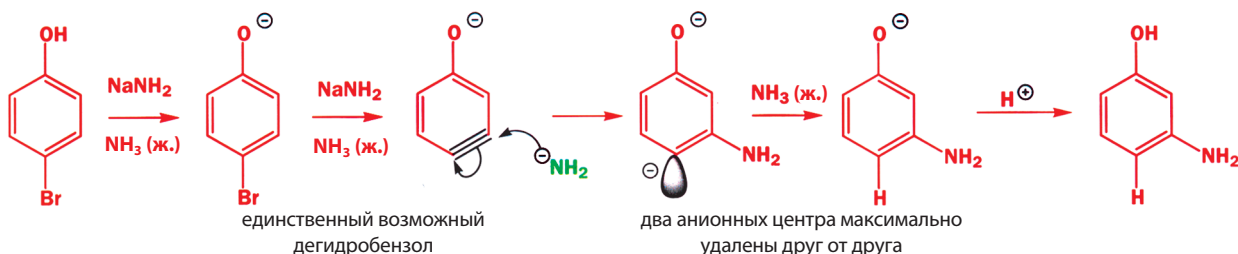
Реакции *пара*-дизамещенных арилгалогенидов могут также приводить к образованию одного дегидробензола, но большинство из них образует смесь продуктов. Простые алкильные заместители слишком удалены от тройной связи, чтобы оказывать значительное пространственное влияние.



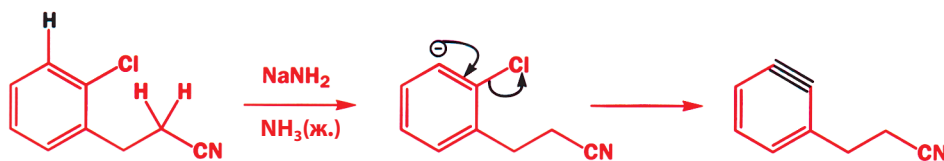
только один возможный арин

примерно 50 : 50

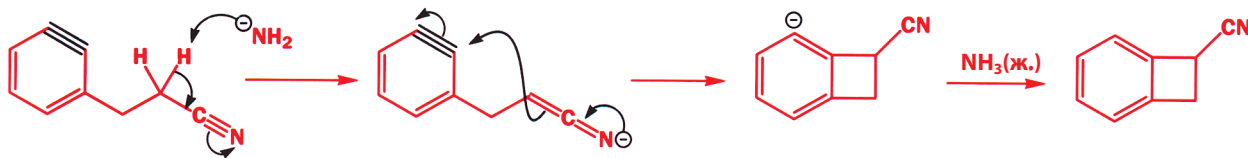
Если заместителем является электронодонорная отрицательно заряженная группа, то образуется исключительно *мета*-продукт, поскольку при этом новый анионный центр в продукте возникает на наибольшем удалении от анионного центра, уже существующего в исходном соединении. Это также полезный результат, поскольку такие реакции создают *мета*-расположение между двумя *орто*, *пара*-ориентирующими группами.



Селективность атаки не является проблемой, если атака нуклеофила осуществляется внутримолекулярно. Такие реакции просто приводят к образованию единственного продукта в результате циклизации по ближайшему положению тройной связи. Одним из важных примеров служит образование четырехчленного цикла. На первой стадии может образоваться единственный изомер дегидробензола.



В получающейся молекуле имеются кислотные протоны при соседнем с цианогруппой атоме углерода, а амид-ион достаточно сильное основание, чтобы образовать «енолят» путем отрыва одного из них. Енолят циклизуется, реагируя с дегидробензолом по бензольному кольцу, с образованием четырехчленного цикла. В этой реакции нуклеофил присоединяется в положение, которое в исходном соединении занимал атом хлора.

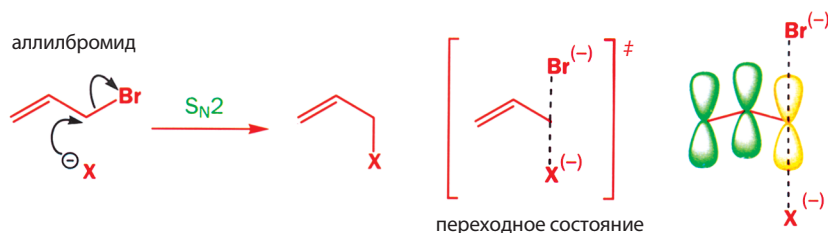


Нуклеофильная атака на аллильные соединения

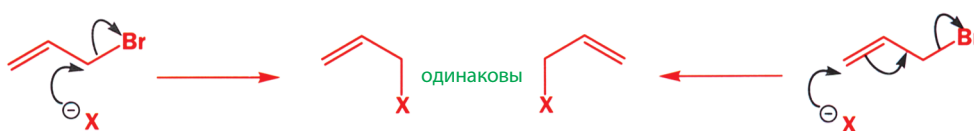
Мы закончим эту главу рассмотрением некоторых алкенов, которые являются электрофильными не потому, что в них двойные связи сопряжены с другой π -системой, а потому, что они имеют присоединенную к ним хорошую уходящую группу. Сначала рассмотрим некоторые реакции замещения, с которыми мы уже познакомились в гл. 17. Тогда мы отмечали, что аллилбромид примерно в 100 раз более реакционноспособен в обычных реакциях, протекающих по S_N2 -механизму, чем пропилбромид или другие насыщенные алкилгалогениды.

Двойная связь стабилизирует переходное состояние S_N2 -реакции путем сопряжения с p -орбиталью атакуемого атома углерода. Эта заполненная p -орбиталь (она изображена желтым на следующем рисунке) образует в переходном состоянии частичную связь с нуклеофилом и с уходящей группой.

Любая стабилизация переходного состояния, конечно, ускоряет реакцию за счет снижения энергетического барьера.



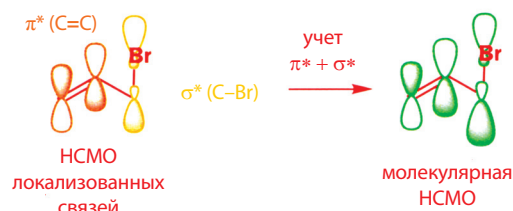
Существует и другое описание механизма этой реакции, которое включает нуклеофильную атаку на двойную связь, а не на насыщенный атом углерода. Такой механизм приводит к тем же самым продуктам, и его часто называют механизмом S_N2' («эс-эн-два-штрих»).



Объяснить оба механизма с единой точки зрения мы можем, рассмотрев граничные орбитали, участвующие в реакции. Нуклеофил должен атаковать свободную орбиталь (НСМО), которая, как и следует ожидать, для реакции S_N2 является просто σ^* -МО связи C–Br.

Но это никак не учитывает наличие двойной связи. Взаимодействие между орбиталями π^* (C=) и соседней σ^* (C–Br) будет, как обычно, приводить к образованию двух новых орбиталей, одна из которых выше, а другая ниже по энергии. НСМО теперь станет орбиталь с более низкой энергией ($\pi^* + \sigma^*$). Чтобы построить эту орбиталь, необходимо расположить все атомные орбитали параллельно и изобразить связывающее взаимодействие между π^* и σ^* .

НСМО построена из $\pi^* + \sigma^*$



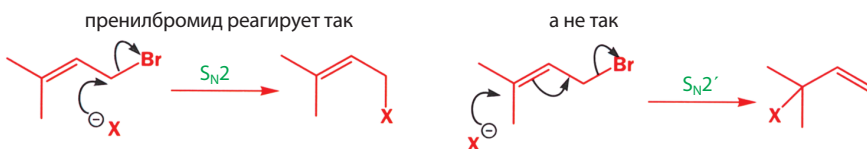
орбитали, участвующие в «простом» замещении по S_N2 -механизму



ВЗМО – орбиталь неподеленной электронной пары X

нуклеофильная атака может протекать по положениям, отмеченным пунктирными стрелками черного цвета

Если аллильный галогенид замещен несимметрично, то нуклеофильная атака обычно осуществляется по наименее стерически затрудненному концу аллильной системы независимо от того, будет ли это означать S_N2 - или S_N2' -процесс. Показанный ниже важный аллильный бромид, известный под названием пренилбромид, обычно реагирует исключительно по S_N2 -механизму.

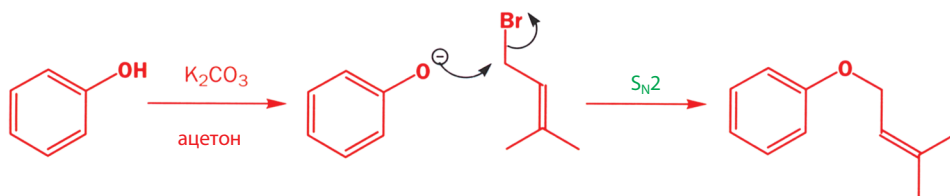


Два конца аллильной системы в этом соединении значительно различаются стерически: прямая (S_N2) атака происходит по первичному атому углерода, тогда как аллильная (S_N2') атака – по третичному атому углерода, так что пространственные затруднения благоприятствуют S_N2 -реакции. Кроме того, число заместителей при двойной связи продукта

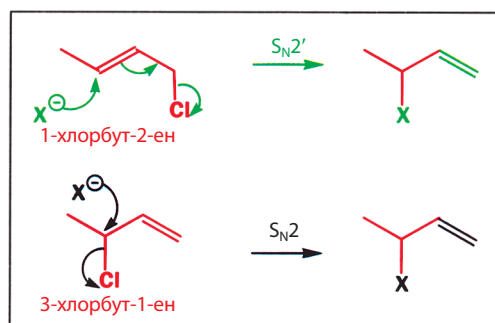
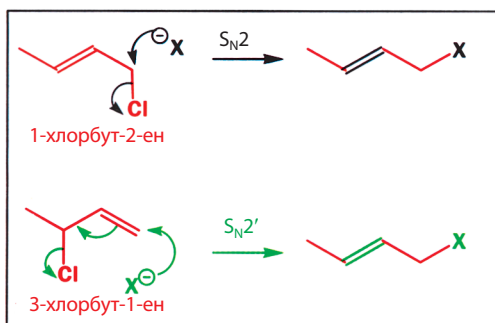
До сих пор мы использовали для описания этого соединения слово «аллил». Строго говоря, это слово обозначает только соединение $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{X}$, в котором все заместители, кроме X, являются атомами водорода. Слово «аллил» часто используют в более широком смысле для описания любых соединений с функциональной группой при атоме углерода, соседнем с двойной связью. Мы будем использовать для описания таких систем слово «аллильный», а слово «аллил» – только для незамещенных соединений.

реакции указывает на то, что продукт S_N2 -реакции обычно немного более устойчив: реакция по механизму S_N2 приводит к тризамещенному алкену, тогда как реакция по механизму S_N2' – к менее устойчивому монозамещенному алкену.

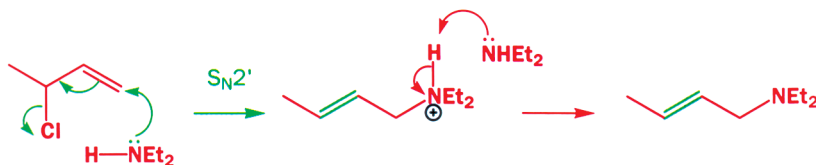
Важным примером может служить реакция пренилбромид с фенолом. Она легко протекает в ацетоне в присутствии K_2CO_3 , поскольку фенол достаточно кислотный ($pK_a \approx 10$), чтобы в заметной степени депротонироваться карбонатом. Продукт образуется по S_N2 -пути и используется в перегруппировке Кляйзена (гл. 36, т. 3).



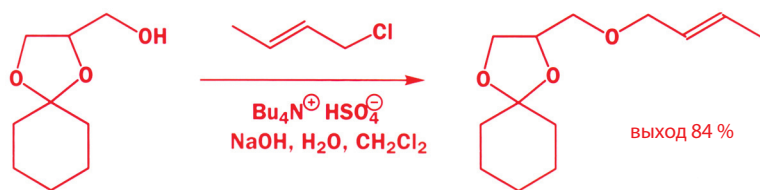
Если мы сделаем два конца аллильной системы более похожими, скажем, один конец первичным, а другой – вторичным, то два продукта будут образовываться в почти в одинаковых количествах. Можно рассмотреть два изомерных бутенилхлорида.



Все предложенные пути выглядят разумно, хотя мы должны снова предпочесть атаку по первичному атому углерода кинетически, а дизамещенный алкен – термодинамически, что обычно соответствует действительности. Реакции, изображенные в рамке слева, предпочтительны по сравнению с реакциями в рамке справа. Но здесь нет особых преимуществ для S_N2 -механизма по сравнению с S_N2' или наоборот – надо рассматривать каждый конкретный случай. Если мы вводим вторичный бутенилхлорид в реакцию с амином, то реакция протекает по S_N2' -механизму.



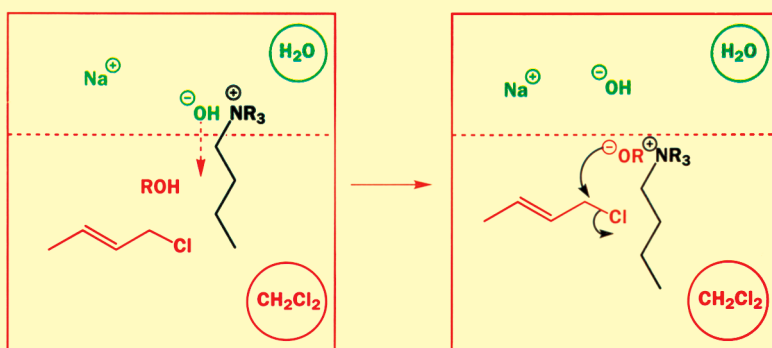
При использовании первичного хлорида обычно протекает только S_N2 -реакция, так что мы снова имеем нуклеофильную атаку по первичному центру и более устойчивый продукт с более замещенной двойной связью. Далее приведен более сложный пример.



Катализаторы межфазного переноса

Последний пример интересен тем, что исходное соединение содержало как ацетальную группу, так и первичную гидроксильную группу. Ацетали очень легко разрушаются кислотами, так что реакцию необходимо проводить строго в сильнощелочной среде. Для этого используется гидроксид натрия, но он нерастворим в органических растворителях. В методе, показанном ниже, реакция проводилась в двухфазной системе вода – дихлорметан (CH_2Cl_2). Органические молекулы находятся в слое CH_2Cl_2 , а NaOH – в вод-

ном слое. Тетраалкиламмониевые соли содержат в своем составе полярную группу (R_4N^+) и углеводородные цепи (бутильные группы). Наличие этих цепей приводит к тому, что, хотя катион и заряжен, ионная пара $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{OH}^-$ растворима в органическом слое. Наличие в реакционной смеси аммониевой соли позволяет некоторому количеству гидроксид-ионов перемещаться в слой CH_2Cl_2 , где они действуют в качестве основного катализатора реакции. На приведенной ниже схеме показаны оба слоя.

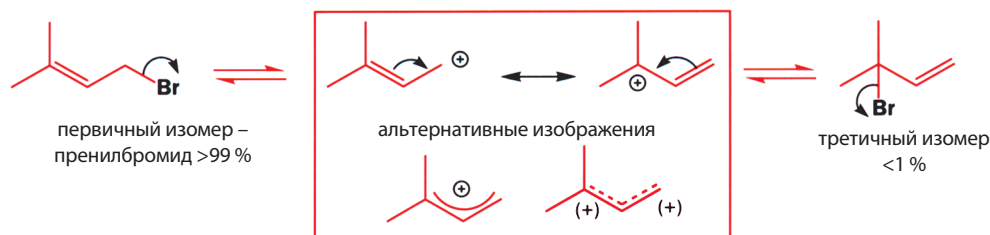


Этот метод называется **катализом межфазного переноса (межфазным катализом)**, поскольку тетраалкиламмониевая соль осуществляет перенос между фазами, позволяя гидроксид-ионам перемещаться в органическую фазу.

Эфирный продукт, конечно, растворим в органическом слое, и его очень легко выделить: просто отделяют водную фазу, содержащую неизмененный NaOH и неорганический побочный продукт NaCl .

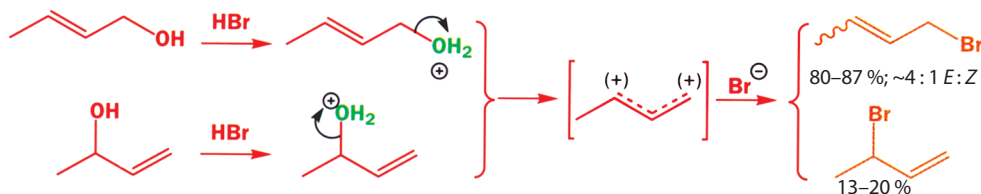
Заметим, что эти реакции протекают с аллильными хлоридами. Алкилхлориды не очень хороши для использования в $\text{S}_\text{N}2$ -реакциях, поскольку хлорид-ион – не слишком хорошая уходящая группа, и обычно предпочитают использовать алкилбромиды или алкилиодиды. Аллильные хлориды более реакционноспособны из-за наличия двойной связи. Даже если реакция протекает по обычному $\text{S}_\text{N}2$ -механизму без перегруппировки, двойная связь делает молекулу более электрофильной.

Сейчас вы можете задать вполне справедливый вопрос. Как мы узнаем, что реакция в действительности протекает по $\text{S}_\text{N}2$ -или $\text{S}_\text{N}2'$ -механизму, а не по $\text{S}_\text{N}1$ -механизму с образованием устойчивого аллильного катиона? В случае пренилбромида мы этого и не знаем! Мы можем предполагать, что реакция протекает через катионный интермедиат, поскольку пренилбромид и его аллильный изомер находятся в быстром равновесии в растворе при комнатной температуре.



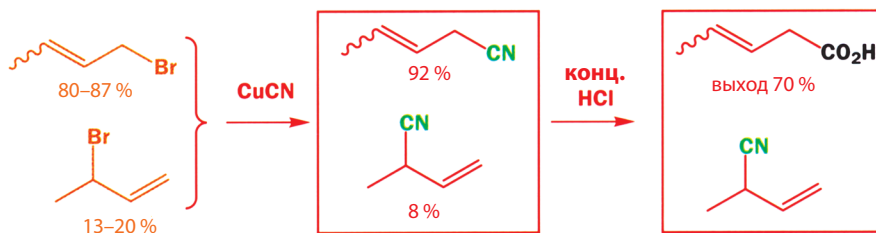
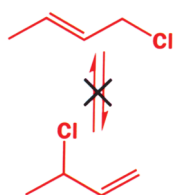
Равновесие смещено в сторону пренилбромида, поскольку он имеет большее число заместителей при двойной связи. Реакция третичного аллильного изомера с большой степенью вероятности протекает по S_N1 -механизму: катион устойчив, поскольку он является третичным и аллильным, и равновесие в данном случае также смещено в нужную сторону. Даже если реакция бимолекулярна, нет необходимости в использовании S_N2' -механизма для описания реакций третичного бромида, поскольку он может превращаться в первичный изомер быстрее, чем осуществляется S_N2 - или S_N2' -реакция.

Даже вторичную систему мы рассматриваем как находящуюся в быстром равновесии двух изомеров, когда уходящей группой является бромид. Одновременно в растворе присутствуют оба аллильных изомера, и первичный аллильный изомер (называемый «кротилбромидом») представляет собой смесь *E/Z*-изомеров. Соответствующие бромиды могут быть получены из двух показанных спиртов действием HBr , и в результате продукты реакции образуются в одном и том же соотношении, что показывает общность интермедиата для обеих этих реакций. В начале гл. 17 уже было показано, что подобные реакции (гл. 16) свойственны только спиртам, которые могут реагировать по S_N1 -механизму.



Замещение бромид-иона на цианид-ион с использованием в качестве нуклеофила соли меди(I) приводит к образованию смеси нитрилов, в которой значительно преобладает более устойчивый первичный нитрил. Их можно разделить остроумным способом. Гидролиз в концентрированной HCl успешно осуществляется преимущественно для первичного нитрила, а более пространственно затрудненный вторичный нитрил не гидролизуется. Разделение соединений, имеющих две различные функциональные группы, не представляет трудности: в этом случае кислоту можно проэкстрагировать водным раствором щелочи. При этом нейтральный нитрил останется в органическом слое.

для аллильных хлоридов такое равновесие отсутствует



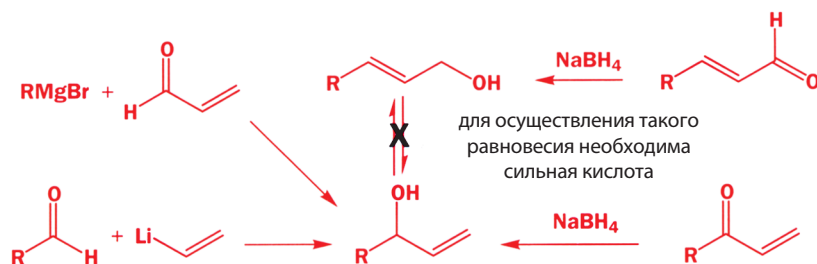
Еще раз повторим, что мы не знаем точно, протекает это замещение на цианид-ион по механизму S_N1 , S_N2 или S_N2' , так как реагенты в условиях реакции находятся в равновесии. Однако изомерные хлориды *не* превращаются друг в друга, и, следовательно, если мы хотим иметь строгое доказательство механизма, то следует использовать хлориды.

Региоспецифичное получение аллильных хлоридов

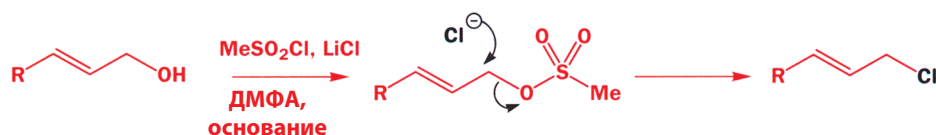
Аллильные спирты – хорошие исходные соединения для получения аллильных соединений, если мы хотим строго контролировать положение двойной связи и уходящей группы. Их легко получить либо присоединением реактивов

► По аналогии с термином *стереоспецифичный* мы можем использовать термин **региоспецифичный** для обозначения реакций, в которых региохимия (т. е. расположение функциональных групп) в продукте определяется региохимией исходного соединения.

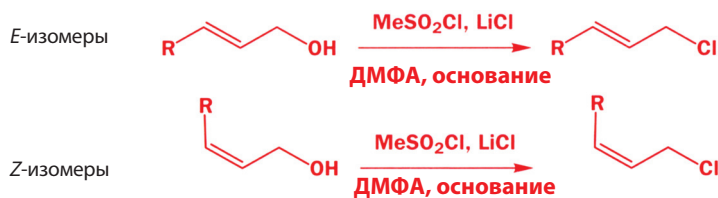
Гриньяра или литийорганических соединений к еналям или енонам (гл. 9), либо восстановлением еналей или енонов (гл. 24). К тому же они изомеризуются только под действием сильных кислот, и поэтому мы точно знаем, с каким из аллильных изомеров мы имеем дело.



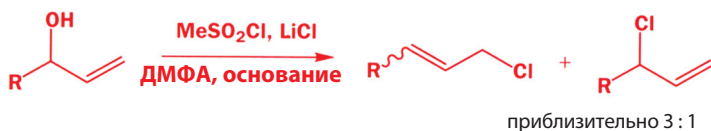
Превращение спиртов в хлориды легче осуществить в случае первичных, чем вторичных спиртов. Для этого необходимо превратить группу OH в хорошую уходящую группу и предложить источник хлорид-иона, который бы действовал как нуклеофил. Один из способов проведения этой реакции – действие метансульфохлорида (MeSO_2Cl) в сочетании с LiCl.



Не стоило бы и говорить об этом результате, но как иначе узнать, имеет ли место равновесие двух изомерных галогенидов или $\text{S}_{\text{N}}1$ -реакция? Но эта реакция точно должна протекать по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$, поскольку соответствующий *Z*-аллиловый спирт сохраняет в продукте конфигурацию исходной двойной связи. При равновесии *Z*-алкен должен был бы в результате реакции превратиться в *E*-алкен, поскольку *E*- и *Z*-аллильные катионы геометрически неустойчивы.



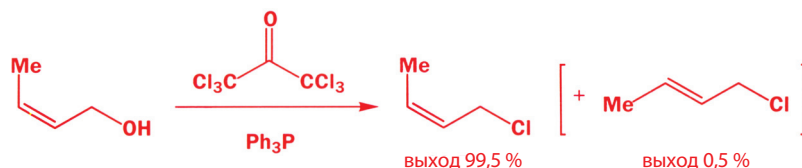
К сожалению, этот метод не позволяет сохранить в неприкосновенности двойную связь вторичных аллильных спиртов, которые в аналогичных реакциях образуют смесь аллильных хлоридов.



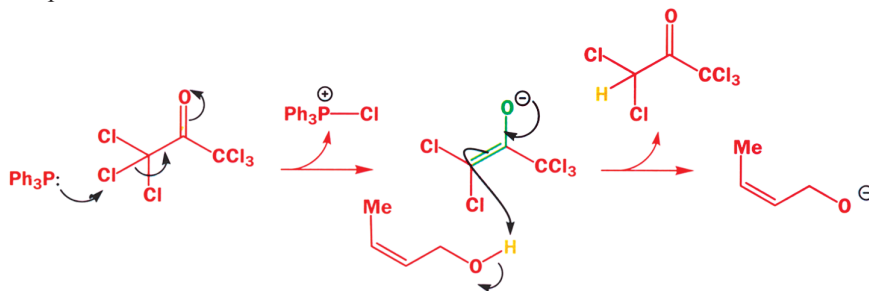
В случае вторичных аллильных спиртов реакцию можно осуществить по достоверному $\text{S}_{\text{N}}2$ -механизму, только используя принципы реакции Мицунобу. Далее приведен удачный пример с *Z*-алкеном. Реагенты несколько отличаются от тех, которые вы использовали при изучении реакций типа Мицунобу: вместо диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты (DEAD) и карбоновой кислоты был использован гексахлорацетон.

■ Реакция Мицунобу обсуждалась в гл. 17 (т. 1, с. 585). В ней атомы фосфора используются для удаления OH-группы, подобно тому как действует PBr_3 в качестве реагента для получения алкилбромидов из спиртов.

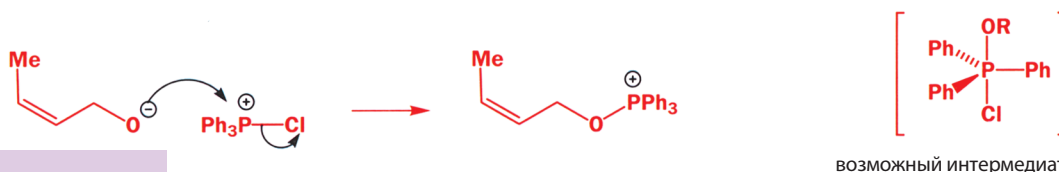
► Замещение атома хлора при связи C–Cl на фосфор является неверным способом описания реакции! Фосфор – «мягкий» атом, так что реакции по атому фосфора слабо зависят от поляризации связи, а их эффективность определяется только энергией σ^* -орбитали C–Cl. Энергия же одинакова независимо от того, по какому концу связи протекает атака. Вы можете встретить похожие реакции PPh_3 с CBr_4 или CCl_4 : во всех случаях образуются стабилизированные карбанионы.



Сначала происходит атака неподеленной электронной пары атома фосфора на один из атомов хлора хлоркетона. Уходящей группой в этой $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакции у атома хлора является енолят, который представляет собой основную частицу и может отщеплять протон от ОН-группы аллильного спирта.



Теперь алколят-анион может атаковать положительно заряженный атом фосфора. Это хорошая реакция по двум причинам. Во-первых, происходит очевидная нейтрализация зарядов, а во-вторых, связь P–O очень прочная. Эта реакция, которую мы изобразили как $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакцию при атоме фосфора, на самом деле протекает через образование интермедиата с пентакоординированным атомом фосфора, показанного на схеме справа, но мы будем изображать ее в упрощенном варианте.



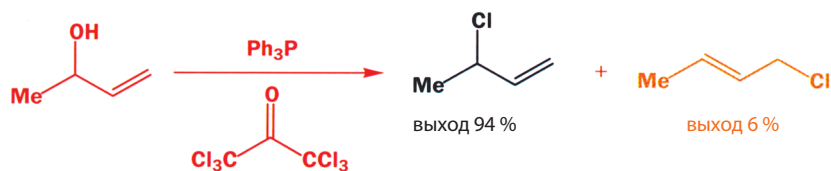
► Возможно, все « $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакции» при Si, P и S протекают через аналогичные интермедиаты присоединения, поскольку эти элементы могут одновременно образовывать пять ковалентных связей. Тогда механизм замещения следующий: 1) присоединение с образованием анионной частицы и 2) отщепление наилучшей уходящей группы. Видите ли вы аналогию с некоторыми реакциями, описанными в начале этой главы?

Следующая стадия – настоящая $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакция у атома углерода, так как замещению подвергается очень хорошая уходящая группа. Уже очень прочная одинарная связь P–O превращается в еще более прочную двойную связь P=O, что компенсирует потерю связи C–O.

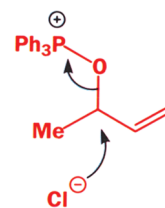


Это замещение совершенно точно происходит не по $\text{S}_{\text{N}}1$ -механизму (иначе *Z*-алкен должен был бы полностью изомеризоваться в *E*-алкен). Вклад $\text{S}_{\text{N}}2'$ -реакции также очень невелик, так как образуется только 0,5 % продукта перегруппировки. Такое замещение с отщеплением группы $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ является идеальнейшей $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакцией. Теперь действительно впечатляющий результат. Даже если спирт является вторичным и продукт перегруппировки должен быть термодинамически более устойчивым, его образуется очень мало, и практически все такие реакции протекают по чистому $\text{S}_{\text{N}}2$ -механизму.

■ Мы уже встречали такое «рыхлое» $\text{S}_{\text{N}}2$ -подобное переходное состояние со значительным $\text{S}_{\text{N}}1$ -характером в реакциях бромониевых ионов и протонированных эпоксидов в гл. 19.



S_N2 -реакция более предпочтительна, чем S_N2'

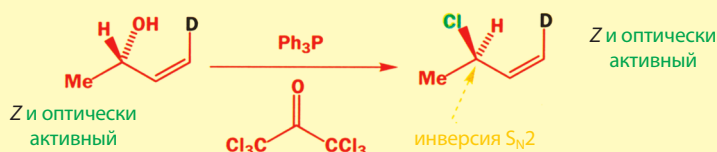


В случае этого изомера образуется несколько больше продукта перегруппировки, как и следовало ожидать. Очень большая доля продукта прямой S_N2 -реакции показывает, что для этого замещения механизм S_N2 явно доминирует над S_N2' .

Более строгое доказательство S_N2 -механизма в случае фосфониевого интермедата

Можно показать, что эта реакция не влияет на стереохимию двойной связи и что она однозначно протекает с инверсией, если использовать оптически активный спирт с дейтериевой меткой при двойной связи.

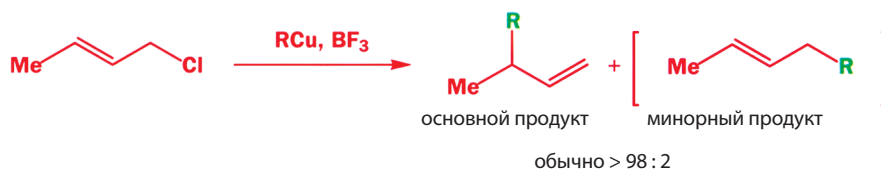
Заметим, что в реакции происходит инверсия конфигурации при асимметрическом центре (см. обсуждение этого факта как критерия S_N2 -реакции в гл. 17, т. 1), но при сохранении геометрии двойной связи. Это строгое доказательство S_N2 -реакции при вторичном атоме углерода.



Итак, мы знаем, как получить аллильные хлориды известной структуры – не важно, первичные или вторичные; теперь необходимо исследовать, как заместить атом хлора на нуклеофил с предсказываемой региоселективностью. До сих пор мы говорили совсем немного об углеродсодержащих нуклеофилах (за исключением цианид-иона). В следующем разделе мы сконцентрируем внимание на реакциях простых углеродсодержащих нуклеофилов с аллильными хлоридами, протекающих по S_N2' -механизму.

S_N2' -Реакция углеродсодержащих нуклеофилов и аллильных хлоридов

Обычные углеродсодержащие нуклеофилы, такие как цианид-ион, реактивы Гриньяра или литийорганические соединения, реагируют в соответствии с закономерностями, которые мы уже описали. Они обычно дают более устойчивые продукты в S_N2 -или S_N2' -реакциях в зависимости от исходного соединения. Если использовать соединения одновалентной меди, то существует тенденция (но не более того) преимущественного протекания S_N2' -реакций. Повторим, что соединения меди(I) используются для обеспечения сопряженного присоединения к енонам (гл. 10, т. 1) и их применение в S_N2' -реакциях во многом подобно этому использованию. Простые алкилмедные реагенты (RCu , называемые реактивами Гилмана) обычно предпочтительно реагируют по S_N2' -механизму, но можно проводить эту реакцию, используя RCu в комплексе с BF_3 .

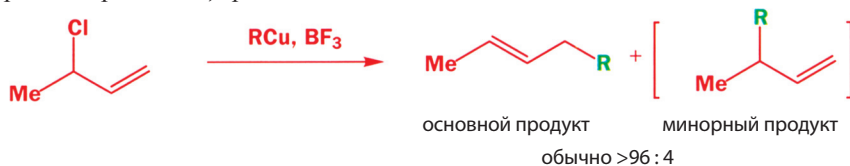


■ Природа комплексов металл–алкен обсуждается в гл. 48 (т. 3).

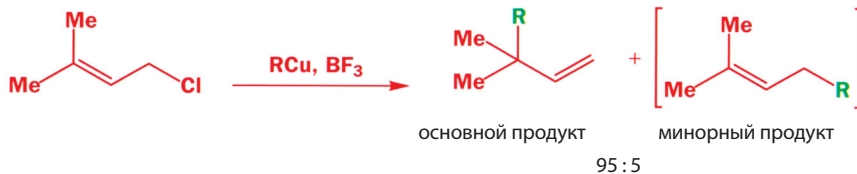
Медь должна образовать комплекс с алкеном, и затем алкильная группа должна переместиться в положение, соответствующее S_N2' -реакции, с одновременным отщеплением хлорид-иона. В целом механизм может быть приблизительно таким, хотя часто точный механизм реакций с участием металлоорганических соединений изобразить трудно.



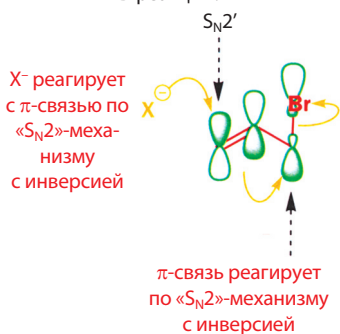
Вторичный аллильный изомер также образует почти исключительно продукт перегруппировки. Это, возможно, не столь неожиданно, поскольку как основной продукт реакции образуется более устойчивый изомер. Но это означает, что один из двух продуктов может быть получен с высоким выходом просто выбором правильного (или лучше сказать *неправильного*, так как в этой реакции происходит полная аллильная перегруппировка) изомера. Эта реакция региоспецифична.



Наиболее замечательно, что и пренилхлорид с высоким выходом дает продукт перегруппировки. Это, наверно, единственный пример реакции, в которой это соединение подвергается атаке по третичному атому углерода в S_N2' -реакции, когда существует альтернатива S_N2 -реакции по первичному центру.



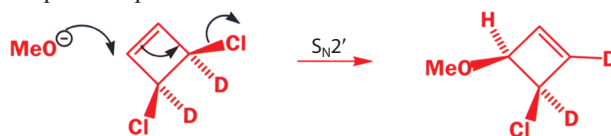
Сохранение конфигурации в-реакции?



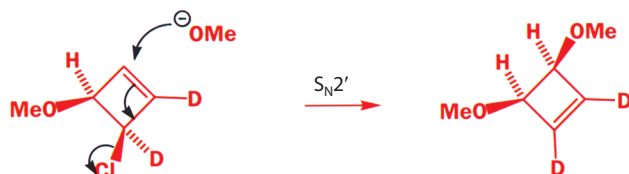
Стереохимия S_N2' -реакций

Этот вопрос является дискуссионным. Для этих аллильных соединений не происходит, конечно, ничего, кроме S_N2 -реакций разного типа, а все S_N2 -реакции протекают с инверсией. Обычно полагают, что S_N2' -реакция происходит с «сохранением» конфигурации, т. е. нуклеофил атакует ту же сторону аллильной системы, с которой располагается уходящая группа (мы будем называть это *син*-атакой). Предполагалось также, что π -связь атакует связь C–Br с противоположной стороны, и затем ее «с тыла» атакует нуклеофил. Это приводит к реакции π -связи в *анти*-положении и суммарной *син*-атаке нуклеофила по отношению к уходящей группе.

К настоящему моменту известно, что в этом случае картина не так проста. *син*- S_N2' -Реакция предпочтительна, но *анти*- S_N2' -реакция также возможна, и результат, оказывается, зависит от того, какую молекулу мы рассматриваем. Ниже приведен убедительный пример S_N2' -реакции, протекающей с *син*-стереохимией. Субстратом является плоский циклобутен, что позволяет легко рассмотреть стереохимию.



Дейтериевые метки введены для того, чтобы мы могли проследить, действительно ли прошла S_N2' -реакция. Эта реакция протекает исключительно в *син*-положении, даже несмотря на то, что нуклеофил (метилат-ион) при этом должен атаковать с той стороны, где уже находится атома хлора. Но реакция не останавливается до тех пор, пока второй метилат-ион не заместит другой хлорид-анион также в *син*-положении. Второй метилат-анион должен приближаться к молекуле с той же стороны, что и первый.



В других случаях, особенно в случае ациклических соединений, стереохимический результат реакций не так ясен, и часто образуется смесь изомеров. Все же можно сказать, что S_N2' -реакции предпочитают протекать *син*-стереоселективно, хотя *анти*-стереоселективность в этих реакциях также возможна. В отсутствие других данных можно думать, что наиболее вероятна *син*-стереоселективная реакция. Но не удивляйтесь, если это предположение окажется неверным.

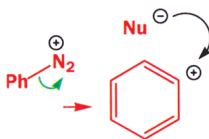
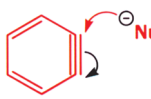
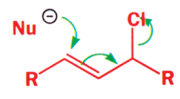
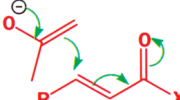
Закключение

Данная глава была посвящена электрофильным алкенам. Мы начали с утверждения, что алкены обычно нуклеофильны и неэлектрофильны, но в этой главе (и в гл. 10, т. 1) мы собрали значительную коллекцию различных типов реакции электрофильных алкенов. В табл. 23.1 суммированы известные реакции этого типа.

Таблица 23.1

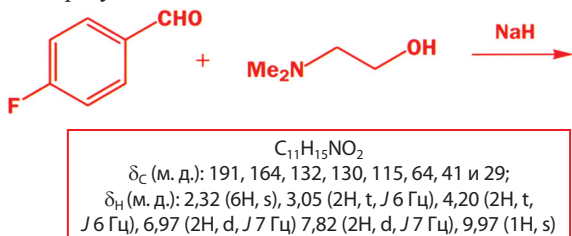
Номер страницы	Тип алкена	Примеры	Реакция
Глава 10 (т. 1)	Ненасыщенные карбонильные соединения		Сопряженное присоединение
174	Ненасыщенные нитрилы и нитроалкены		Сопряженное присоединение
178	Еноны и т. п. с уходящими группами в β -положении		Сопряженное замещение
180–182	Гуанидины, амидины и нитроалкены, имеющие хорошие уходящие группы в β -положении		Сопряженное замещение
185–193	Бензольные кольца с электроноакцепторными заместителями и уходящими группами		Нуклеофильное ароматическое замещение: механизм присоединения-элиминирования

Таблица 23.1 (окончание)

193–197	Арильные катионы		Нуклеофильное ароматическое замещение: механизм S_N1
197–202	Дегидробензол		Нуклеофильное ароматическое замещение: механизм элиминирования–присоединения
202–211	Аллильные галогениды и сложные эфиры аллильных спиртов		Нуклеофильное замещение (S_N2 и S_N2')
См. также гл. 29	Еноляты и эквиваленты енолятов как нуклеофилы		Сопряженное присоединение

Задачи

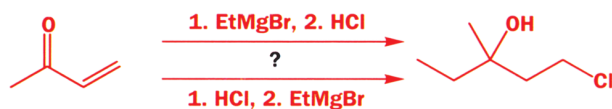
1. Какова структура продукта этой реакции и как он образуется?



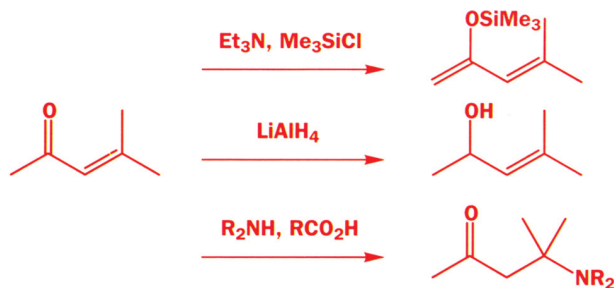
2. Изобразите подробный механизм приведенной ниже реакции. Заметьте, что в смесь не добавляют основание. Почему нет необходимости добавлять основание?



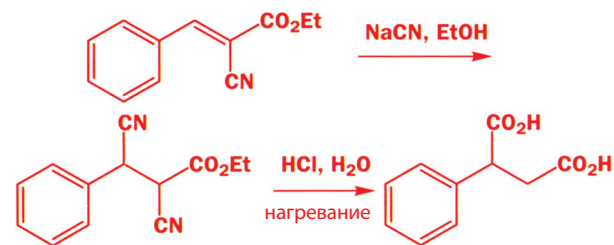
3. Какой из двух путей, предложенных ниже, в действительности приводит к образованию данного продукта? Что могло бы образоваться в другой последовательности реакций?



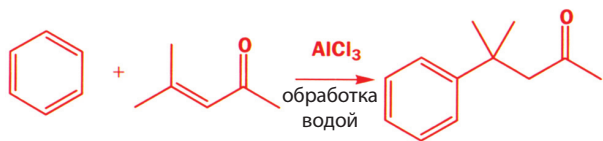
4. Назовите причину различного результата приведенных ниже реакций. Ваш ответ должен, конечно, включать механизм каждой реакции.



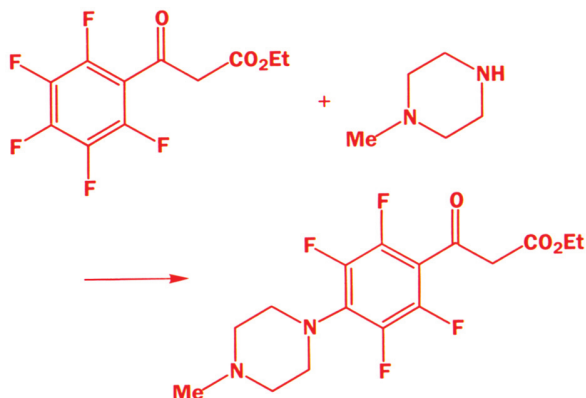
5. Предложите механизм приведенных ниже реакций. Объясните, почему отщепляется одна из циано-групп, а не другая.



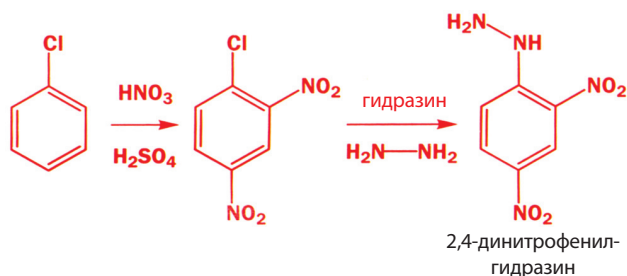
6. Предложите механизм следующей реакции:



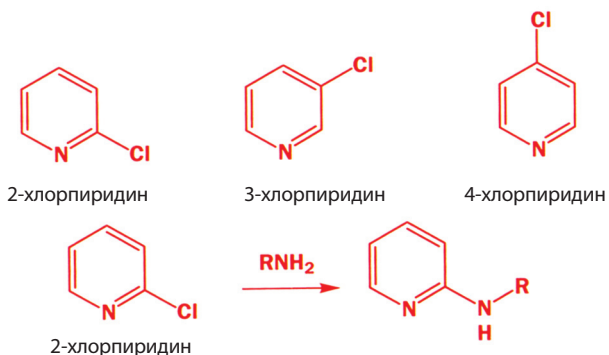
7. Предложите механизм следующей реакции, объясняющий ее селективность:



8. Предложите механизм всех стадий синтеза 2,4-динитрофенилгидразина, приведенного в данной главе.

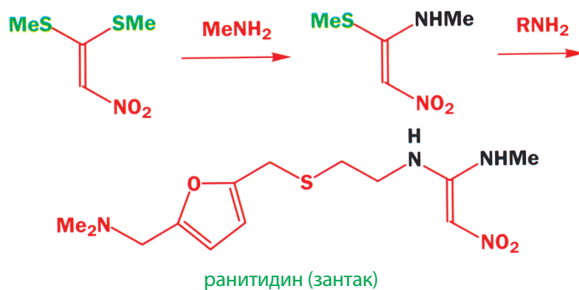


9. Пиридин, подобно бензолу, является шестиэлектронной ароматической системой. Мы еще не обсуждали пиридин, но попробуйте объяснить, почему 2- и 4-хлорпиридины реагируют с нуклеофилами, а 3-хлорпиридин не реагирует.

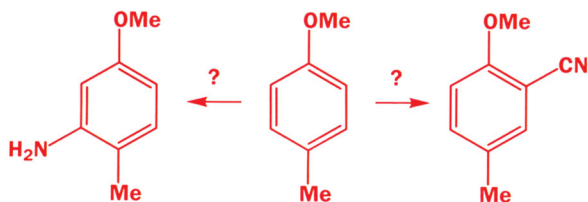


10. Изобразите подробные механизмы двух последних стадий синтеза ранитидина, включающие сопря-

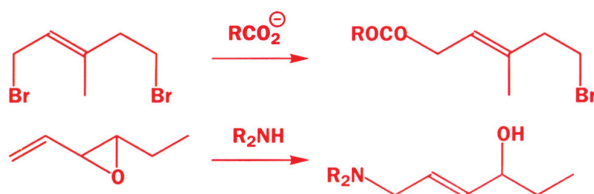
женное замещение. Почему можно на одной стадии заместить только одну группу MeS^- ?



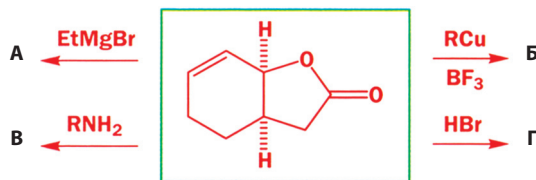
11. Как можно превратить изображенное ниже ароматическое соединение в показанные на схеме производные?



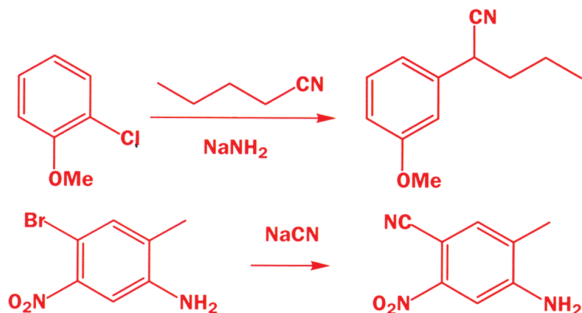
12. Прокомментируйте селективность следующих реакций:



13. Объясните, какие продукты могут быть получены из приведенного ниже ненасыщенного лактона под действием различных реагентов и прокомментируйте ваш выбор.



14. Предложите механизмы следующих реакций и объясните, что определило ваш выбор:



Возвращаясь
к прочитанному

- Присоединение и замещение в карбонильных соединениях (гл. 6, 12 и 14)
- Сопряженное присоединение (гл. 10)
- Механизмы реакций и катализ (гл. 13)
- Электрофильное присоединение к алкенам (гл. 20)
- Нуклеофильное ароматическое замещение (гл. 23)

Обсуждаемые проблемы

- Регио-, стерео- и хемоселективность
- Реагенты для восстановления алкенов и карбонильных соединений
- Удаление функциональных групп
- Восстановление бензольных циклов
- Защита альдегидной, кетонной, гидроксильной и аминогрупп
- Реагенты для окисления спиртов

Заглядывая в перед

- Органический синтез в действии (гл. 25)
- Химия енолятов, в особенности альдолей (гл. 26–29)
- Ретросинтетический анализ (гл. 30)
- Циклоприсоединение (гл. 35)
- Перегруппировки (гл. 37)
- Химия сероорганических соединений (гл. 46)

Селективность

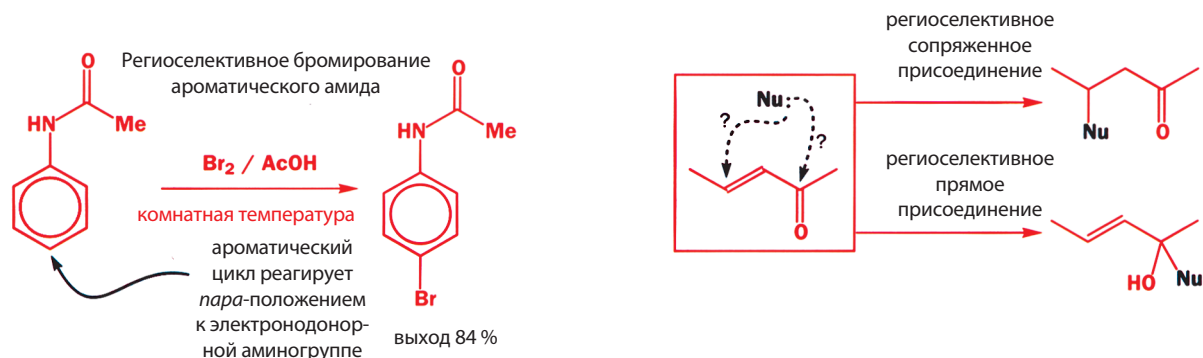
Большинство органических молекул содержат несколько функциональных групп, и большинство функциональных групп может реагировать по нескольким различным направлениям, поэтому химики-органики часто должны уметь предвидеть, *какая* из функциональных групп *по какому положению* и *как* будет реагировать. Эти вопросы объединяет понятие «селективность» химических реакций.

Различают селективность трех видов: хемоселективность, региоселективность и стереоселективность. **Хемоселективность** дает ответ на вопрос, *какая* из имеющихся в молекуле групп реагирует; **региоселективность** показывает *положение* в этой функциональной группе, по которому протекает реакция. **Стереоселективность** отвечает на вопрос, *как* реагирует группа с точки зрения стереохимии образующегося продукта.

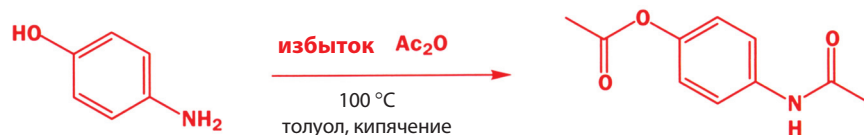
- Существует три основных вида селективности
- Хемоселективность: *какая* функциональная группа будет реагировать?
- Региоселективность: по *какому положению* она будет реагировать?
- Стереоселективность: *какова стереохимия* образующегося продукта?

Мы немного говорили о региоселективности в гл. 22, когда учились предсказывать и объяснять, какой продукт получится в результате реакции электрофильного ароматического замещения. Функциональной группой в этом случае являлось ароматическое кольцо. Региоселективность определяет, по *какому положению* протекает реакция. Возвращаясь к еще более ранним главам, можно заметить, что с первыми примерами региоселективно протекающих процессов мы встретились при обсуждении реакций нуклеофильного присоединения к ненасыщенным кетонам. Присоединение может

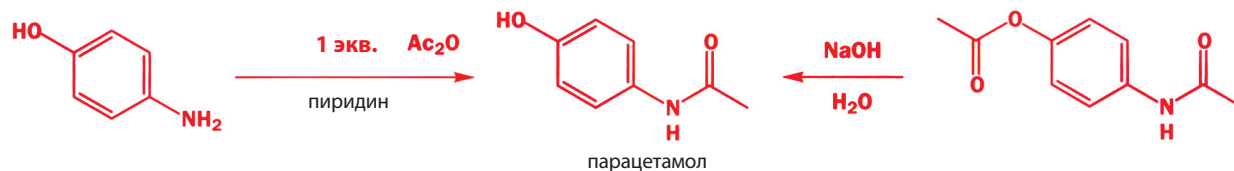
происходить в 1,2- или 1,4-положения. Этот вопрос (*по какому положению реагирует ненасыщенный кетон*) является вопросом региоселективности, который мы обсуждали в гл. 10 и 23. Мы продолжим обсуждение стереоселективности в гл. 31–34.



Данная глава посвящена хемоселективности. Мы рассмотрим вопрос о том, какая из групп в соединениях, имеющих несколько функциональных групп, будет реагировать. Начнем с простого примера – синтеза парацетамола, коротко описанного в гл. 22. 4-Аминофенол мог бы реагировать с уксусным ангидридом как по атому азота, так и по атому кислорода с образованием соединения, содержащего амидную и сложноэфирную функциональные группы. Вот что происходит при его нагревании с избытком Ac_2O в толуоле.

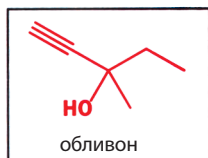


Но если использовать только один эквивалент уксусного ангидрида и проводить реакцию в присутствии основания (пиридина), то ацилироваться будет только NH_2 -группа и продуктом реакции окажется парацетамол. Это пример реакции, протекающей хемоселективно. Как и следовало ожидать, NH_2 -группа более нуклеофильна, чем OH -группа. Можно даже гидролизовать дважды ацелированный продукт до парацетамола, используя водный раствор гидроксида натрия. Сложноэфирная группа более реакционноспособна, чем амидная, и ее гидролиз протекает легче (см. гл. 12, т. 1).



Мы знаем, что кетоны более реакционноспособны по отношению к реактивам Гриньяра и литийорганическим соединениям, чем сложные эфиры, и поэтому при реакции сложного эфира с реактивом Гриньяра или литийорганическим соединением нельзя выделить кетон в качестве конечного продукта реакции. Реакции литийорганических соединений с образованием кетонов обсуждались в гл. 12 (т. 1, с. 414). Поэтому неудивительно, что химики фирмы Pfizer успешно осуществили синтез противосудорожных препаратов, близких по структуре к транквилизатору обливону, путем присоединения ацетиленида лития к кетону, и в результате получили третичный спирт в хемоселективной реакции кетонной группы в присутствии сложноэфирной.

Кетон более реакционноспособный, чем сложный эфир



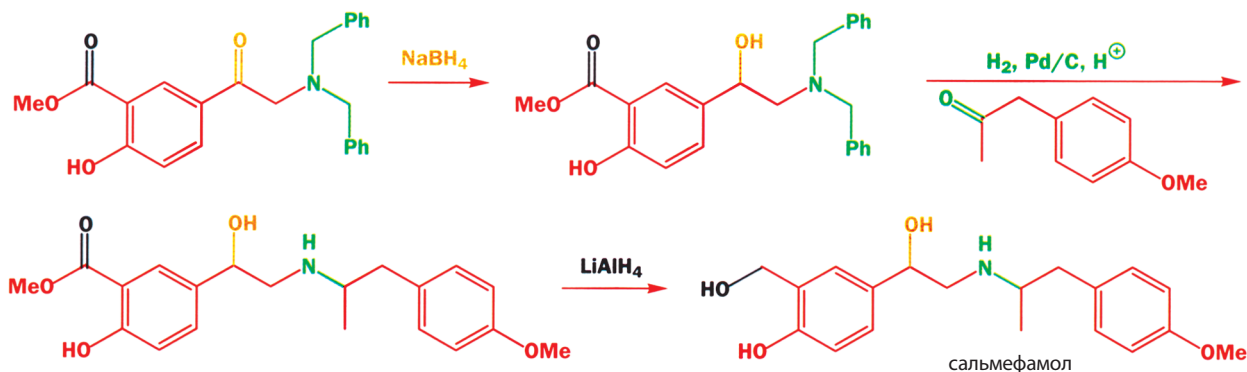
Мы уже обсуждали этот ряд в применении к реакционной способности производных кислот в гл. 12 и 14 (т. 1) – убедитесь, что вы понимаете причину такого их взаимного расположения (сложный эфир > амид > карбоксилат). Здесь мы добавили к этой последовательности альдегид, обладающий самой высокой реакционной способностью по пространственным причинам, так как в нем карбонил менее экранирован, и кетон, более реакционноспособный, чем сложный эфир, поскольку карбонильная группа в нем не стабилизирована сопряжением с неподеленной электронной парой.

Рассмотренные выше реакции возможно осуществить, поскольку, хотя каждое исходное соединение содержит две карбонильные группы, одна из них более электрофильна и, следовательно, более реакционноспособна по отношению к нуклеофилам (к OH^- в первом случае и к ацетилениду лития – во втором), чем другая. Мы можем расположить карбонильные соединения в ряд в соответствии с их обычной реакционной способностью по отношению к нуклеофилам. Группа, расположенная слева в этом ряду, будет реагировать с нуклеофилом в присутствии группы, расположенной правее.



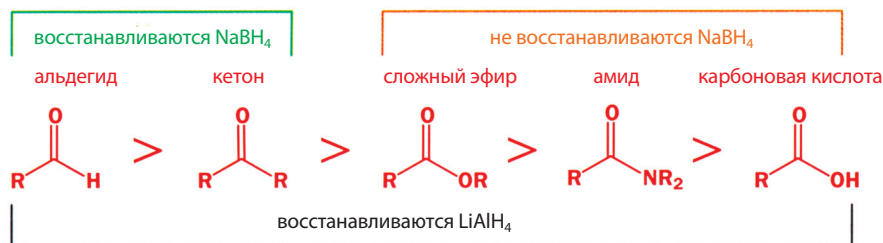
Восстановители

Химики фирмы Glaxo использовали этот ряд реакционной способности при проведении синтеза противоастматического препарата сальмефамола. Это соединение родственно наиболее распространенному препарату для лечения астмы сальбутамолу, которое будет рассматриваться в гл. 25. В использованной ими последовательности реакций были применены три восстанавливающих реагента: борогидрид натрия (NaBH_4), алюмогидрид лития (LiAlH_4) и газообразный водород на палладиевом катализаторе.



Мы можем использовать этот синтез как основу для обсуждения хемоселективности в реакциях восстановления. На первой стадии борогидрид натрия оставляет незатронутой показанную черным цветом карбонильную группу сложного эфира, восстанавливая в то же время кетогруппу (желтого цвета на схеме). На последней стадии алюмогидрид лития восстанавливает сложноэфирную группу (черного цвета на схеме). Такая хемоселективность типична для этих двух наиболее часто используемых восстановителей: борогидрид обычно можно использовать для восстановления альдегидов или

кетон в присутствии сложных эфиров, тогда как алюмогидрид лития будет восстанавливать практически любую карбонильную группу.



В общем случае при проведении конкретной реакции лучше использовать наиболее мягкие из возможных условий, так как при этом уменьшается возможность протекания нежелательных побочных реакций. Более того, NaBH_4 – намного более прост в использовании, чем LiAlH_4 : например, первый просто растворяется в воде, тогда как второй воспламеняется при попадании на него влаги. NaBH_4 обычно используется для восстановления альдегидов и кетонов, хотя для этого пригоден также и LiAlH_4 .

Каждая из рассмотренных реакций восстановления приводит к образованию гидроксильной группы, за исключением восстановления амида действием LiAlH_4 , которое дает амин (эту реакцию мы обсудим позже). Мы еще вернемся позднее к синтезу сальмефамола, чтобы объяснить реакцию восстановления газообразным водородом, катализируемую палладием.

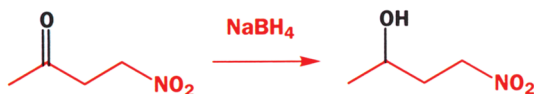
Восстановление карбонильных групп

Теперь рассмотрим восстановление карбонильных соединений более подробно, и начнем с краткого описания нескольких более селективных восстанавливающих агентов. Затем мы вернемся к другому типу восстановления, использованному в синтезе сальмефамола, – каталитическому гидрированию.

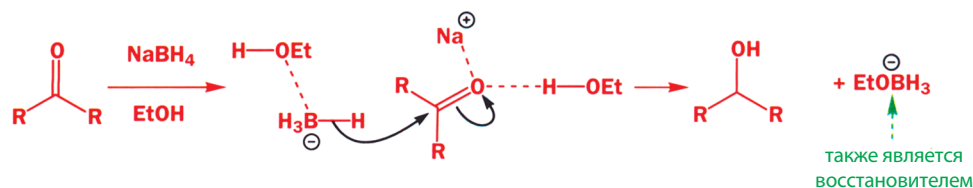
Восстановление альдегидов и кетонов до спиртов



Нет необходимости подробно обсуждать этот вопрос, поскольку борогидрид натрия действует очень эффективно и более удобен в использовании, чем алюмогидрид лития. NaBH_4 также действует более селективно. Например, он будет восстанавливать только карбонильную группу приведенного ниже нитрокетона, тогда как LiAlH_4 восстановит также и нитрогруппу.



Вы уже встречались с использованием борогидрида в гл. 6, где мы обсуждали механизм этой реакции. Борогидрид натрия выступает как восстановитель только в протонных растворителях (обычно этаноле, метаноле или воде) или в присутствии электрофильных катионов металлов, таких как Li^+ или Mg^{2+} (например, можно использовать LiBH_4 в ТГФ). Этот простой механизм, как ни странно, все еще до конца не ясен, но реакция протекает приблизительно так, как показано на схеме пунктирными линиями, изображающими ассоциацию молекул, координацию и образующиеся связи.



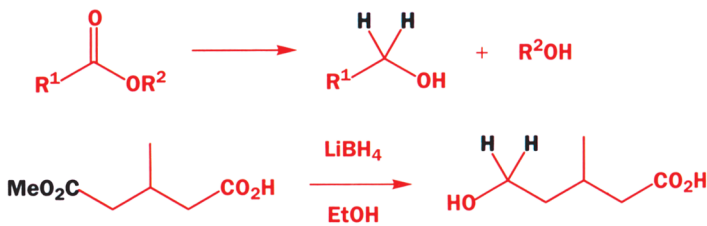
Суть этой реакции состоит в переносе атома водорода с парой электронов. Его называют **гидридным переносом**, хотя гидрид-ион непосредственно не участвует в реакции. Возникающий на кислороде отрицательный заряд стабилизируется либо за счет координации молекулы спирта, либо ионом натрия, либо и тем и другим одновременно. Другая молекула спирта присоединяется к бору в процессе реакции или сразу после восстановления. Этот побочный продукт, алкоксисборгидрид-анион, сам по себе тоже является восстановителем и может участвовать в восстановлении еще трех молекул карбонильного соединения, отдавая постадийно все свои атомы водорода.

Восстановление сложных эфиров до спиртов

Алюмогидрид лития часто является наилучшим реагентом для осуществления этого превращения, и реакция приводит к образованию спиртов по механизму, который мы обсуждали в гл. 12. В качестве более мягкого восстановителя (LiAlH_4 может воспламениться при неосторожном обращении с ним) для восстановления сложных эфиров можно использовать борогидрид лития в спиртовом растворе. В действительности, он более селективно восстанавливает сложные эфиры в присутствии карбоновых кислот или амидов, чем LiAlH_4 , который обычно действует неселективно. Борогидрид натрия восстанавливает большинство сложных эфиров, но очень медленно.

Попытайтесь сразу написать механизм этой реакции, не заглядывая в т. 1 на с. 413, где он обсуждается. А чуть позже мы приведем более сложную схему, из которой будет ясно, что происходит с частицами, содержащими ионы лития и алюминия.

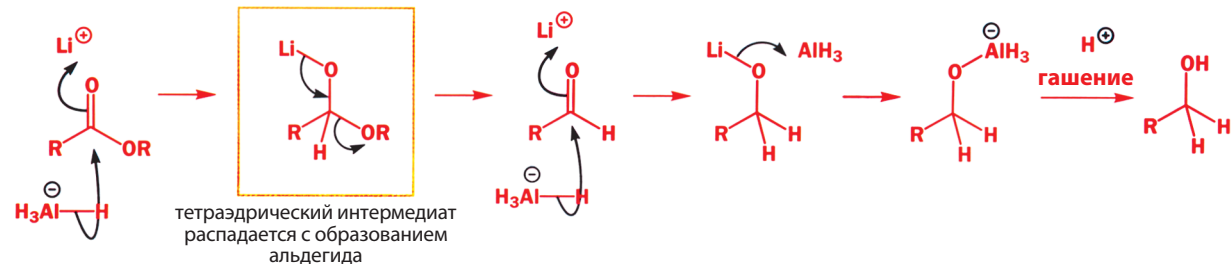
Механизм восстановления сложных эфиров в данной главе рассмотрен значительно более детально, чем мы упрощенно представляли его в гл. 12 (т. 1).



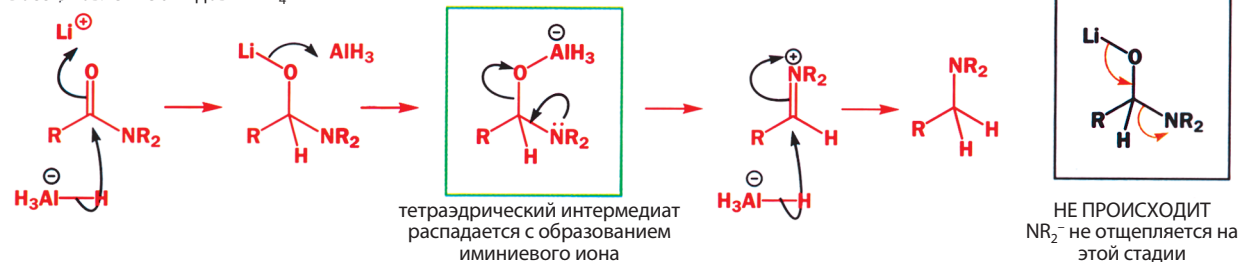
Восстановление амидов до аминов.

Для такого превращения хорошим реагентом также является LiAlH_4 . Показанный ниже механизм очень похож на механизм восстановления сложных эфиров, а основное различие между ними показано на стадиях, заключенных в рамки в желтого и зеленого цвета.

Восстановление сложных эфиров LiAlH_4



Восстановление амидов LiAlH_4

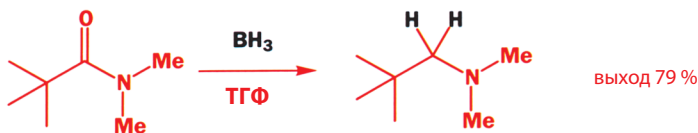


Восстановление карбоновых кислот до спиртов

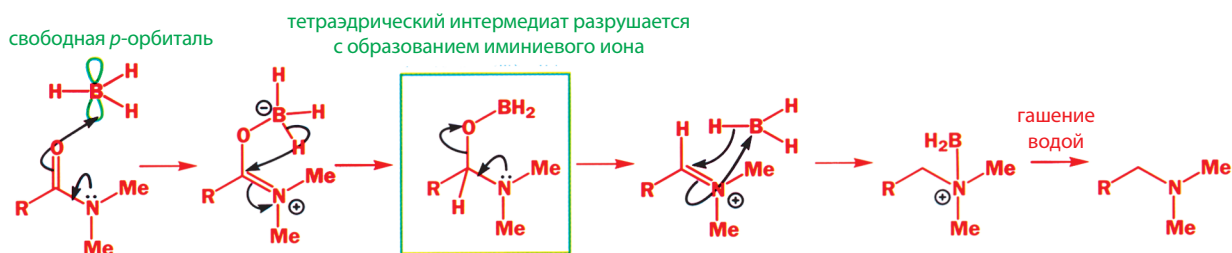
Наилучшим реагентом для этих целей является боран (BH_3). Боран представляет собой газ со структурой B_2H_6 , но он может быть «переведен» в жидкое состояние путем образования комплекса с эфиром (Et_2O), тетрагидрофураном (ТГФ) или диметилсульфидом (ДМС, Me_2S).



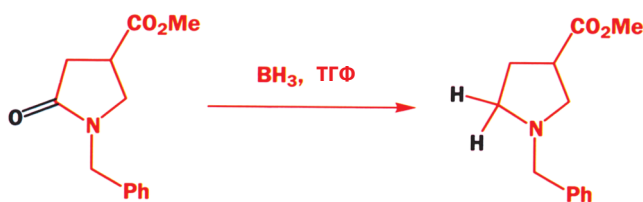
Боран действует в основном так же, как и борогидрид, но он не является ионным соединением, что и определяет основное отличие в его реакционной способности. Борогидрид прекрасно реагирует с большинством электрофильных карбонильных групп. В отличие от этого реакционная способность борана обусловлена его способностью принимать неподеленную электронную пару на свою свободную p -орбиталь. В контексте восстановления карбонильной группы это означает, что он быстрее восстанавливает наиболее богатые электронами карбонильные группы. Карбонильные группы ацилхлоридов и сложных эфиров относительно бедны электронами (Cl и OR очень электроотрицательны); боран совсем не будет затрагивать ацилхлориды, а сложные эфиры он будет восстанавливать слишком медленно. Но боран будет восстанавливать амиды.



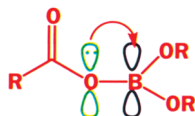
Карбонильная группа как основание Льюиса образует комплекс со свободной p -орбиталью борана как кислоты Льюиса. Затем возможен перенос гидрида от анионного бора к электрофильному атому углерода. Получающийся при этом тетраэдрический интермедиат разрушается с образованием иминиевого иона, который восстанавливается бораном далее.



Боран представляет хорошую альтернативу LiAlH_4 для восстановления амидов, так как два реагента несколько отличаются по хемоселективности – в этом примере боран восстанавливает амидную группу в присутствии сложноэфирной.

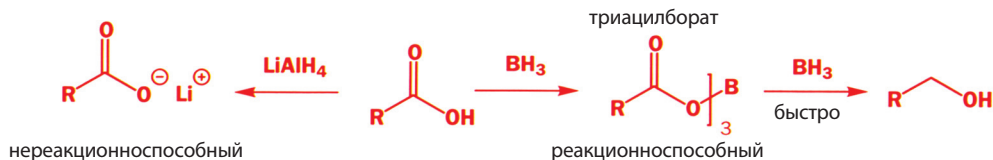


Эти комплексы являются солями Льюиса: BH_3 (кислота Льюиса) – акцептор неподеленной пары электронов эфира (основания Льюиса) или сульфида.

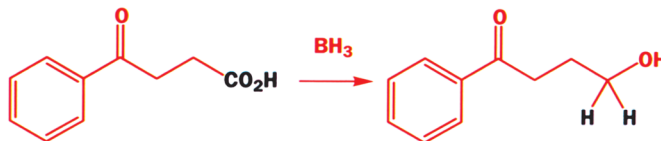
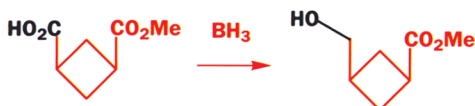


кислород служит донором
неподеленной пары электронов
на свободную p -орбиталь бора

Боран – прекрасный реагент для восстановления карбоновых кислот. Прежде всего он реагирует с ними с образованием триацилборатов; при этом выделяется водород. Эфиры значительно менее электрофильны, чем кетоны, вследствие сопряжения между карбонильной группой и неподеленной парой электронов sp^3 -гибридизованного атома кислорода. Но в этих триацилборатах соседний с атомом бора атом кислорода должен разделить свою неподеленную пару электронов между карбонильной группой и свободной p -орбиталью атома бора, так что они значительно более реакционноспособны, чем обычные сложные эфиры или карбоксилаты лития, образующиеся в реакциях карбоновых кислот с LiAlH_4 .



Боран – высокоселективный реагент для восстановления карбоксильных групп в присутствии других способных восстанавливаться группировок, таких как сложноэфирная и даже кетонная.

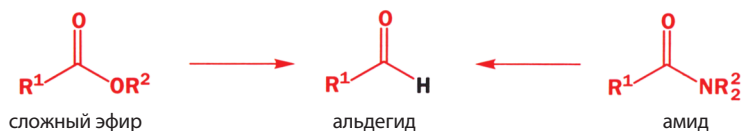


Этот тип реакций асимметрического синтеза обсуждается в гл. 45 (т. 3).

Боран и борогидрид лития – два наиболее часто используемых восстановителя с противоположной селективностью. Японские химики провели ферментативный синтез чистого энантиомера показанной на схеме карбоновой кислоты и смогли селективно восстановить либо сложноэфирную, либо карбонильную группу, выбирая в качестве реагента либо борогидрид лития, либо боран. Убедитесь сами, что лактоны (циклические сложные эфиры, на схеме в рамках черного цвета) энантиомерны.

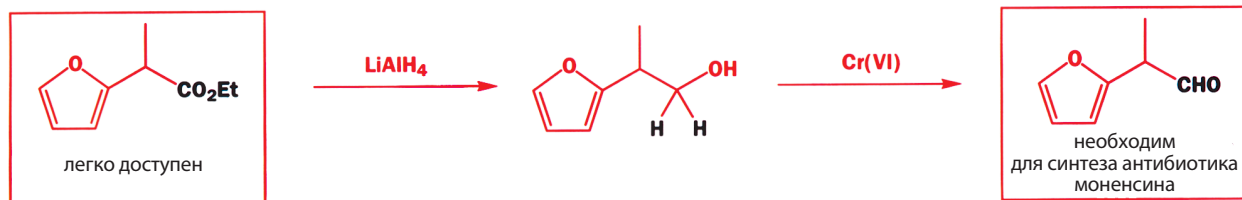


Восстановление сложных эфиров и амидов до альдегидов



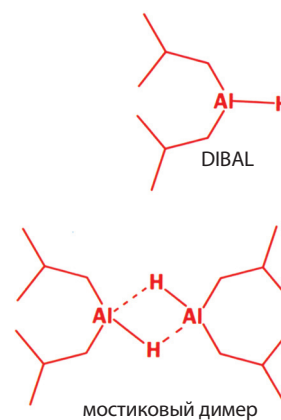
Стадия, помещенная в рамку желтого цвета на схеме восстановления сложного эфира на с. 218, приводила к образованию альдегида. Альдегид легче подвергается восстановлению, чем сложный эфир, так что восстановление не останавливается на этой стадии, а идет до спирта. А можно ли восстановить

сложный эфир в альдегид? Это реальная задача синтетической химии – показанный ниже эфир, например, легко получить способом, с которым вы встретитесь в гл. 27. Рассмотрим схему синтеза антибиотика моненсина, в которой требовалось получить альдегид.

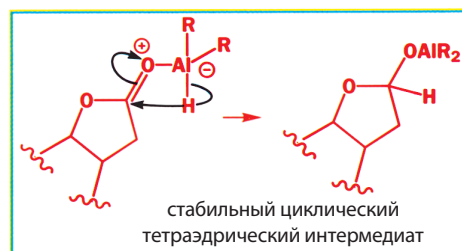
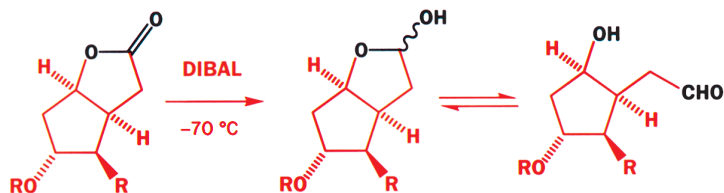


В этом случае просто было проведено восстановление до спирта под действием LiAlH_4 , а затем полученный спирт был окислен обратно в альдегид с использованием хрома(VI) (подробности этой стадии см. далее). Существует, однако, реагент, который позволяет осуществить такое превращение в одну стадию, хотя необходимо иметь в виду, что эта реакция не является универсальной. Используемый с этой целью реагент известен под названием DIBAL (или DIBALH, или DIBALH) (диизобутилалюмогидрид, $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$).

DIBAL во многом подобен борану: он существует в виде мостикового димера и становится восстановителем только после того, как образует льюисовский комплекс кислота – основание, так что он также быстрее восстанавливает электронообогащенные карбонильные группы. DIBAL будет восстанавливать сложные эфиры даже при -70°C , и при этой температуре тетраэдрический интермедиат может быть устойчив. Только после обработки водой он превращается в альдегид, а избыток DIBAL разрушается и дальнейшее восстановление становится невозможным.



Образование стабильного тетраэдрического интермедиата более вероятно при восстановлении лактонов, и DIBAL наиболее часто применяется для восстановления лактонов в лактолы (циклические полуацетали), как, например, в проведенном Кори синтезе простагландин. Ключевая стадия – перенос гидрида от Al – показана на схеме в рамке зеленого цвета.



В схеме восстановления амидов на с. 218, на стадии, помещенной в рамку зеленого цвета, получался иминиевый ион. Остановив реакцию на этой стадии, мы тем самым предложим путь получения альдегидов из амидов. Поскольку этот тетраэдрический интермедиат более устойчив, чем в случае восстановления эфиров, восстановление амидов осуществить легче – обычно применяют

Вспомните, что циклические полуацетали более устойчивы, чем ациклические. Заметьте, что продуктом этой реакции оказывается лактол – ациклический полуацеталь, который бы превратился в спирт плюс альдегид.

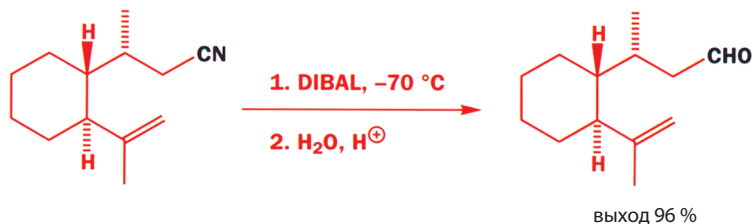
Карбоновые кислоты можно восстановить до альдегидов через их хлорангидриды, используя реакцию Розенмунда (см. далее).

«Pd/C» означает металлический палладий, нанесенный на подложку из активированного угля – обычно 5–10 % по массе Pd и 90–95 % C. Он получается в результате сусpending порошка активированного угля в растворе PdCl₂ и последующего восстановления PdCl₂ до металлического Pd обычно с использованием газообразного H₂, но иногда и формальдегида (HCHO) [(который при этом окисляется до муравьиной кислоты (HCO₂H))]. Металлический палладий осаждается на поверхности угля, который может быть затем отфильтрован и высушен. Частицы Pd при таком методе получения катализатора имеют максимальную поверхность и наиболее эффективно катализируют реакции, что существенно, поскольку Pd – дорогой металл. Его можно регенерировать и использовать еще раз, так как Pd/C нерастворим и может быть выделен из реакционной смеси фильтрованием.

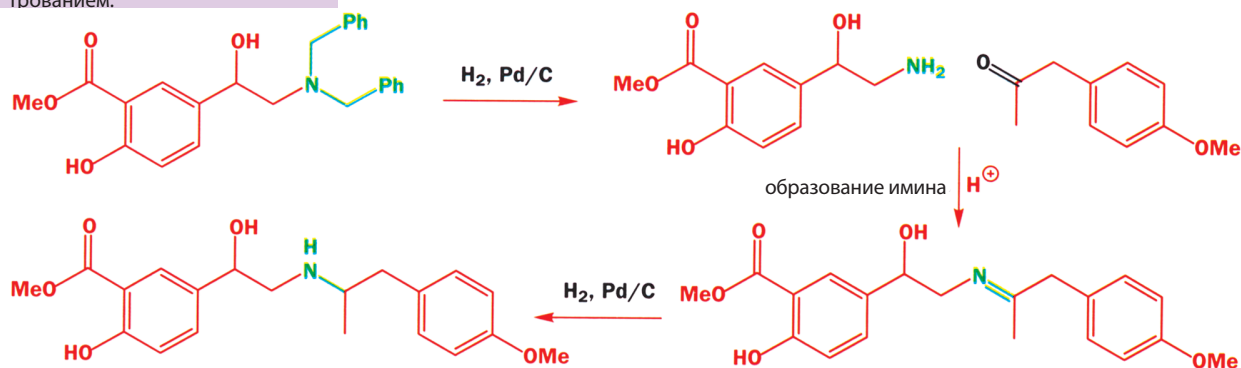
гашение водой при 0 °C (чтобы предотвратить восстановление в спирты сложных эфиров, обычно требуется температура около –70 °C).



DIBAL также можно использовать для восстановления нитрилов в альдегиды. Эта реакция и восстановление лактонов в лактолы – наиболее полезные применения этого реагента.



Теперь вернемся к синтезу сальмефамола, который мы начали рассматривать на с. 216. Еще один из восстанавливающих агентов, использовавшихся в этой последовательности, – газообразный водород на палладиевом катализаторе. В процессе каталитического гидрирования, во-первых, удаляются с атома азота две бензильные группы, в результате чего образуется первичный амин (эта реакция обсуждается позже в данной главе), и, во-вторых, восстанавливается иминогруппа, которая образовалась в результате реакции между этим амином и кето-группой, получившейся на второй стадии (пример реакции **восстановительного аминирования**). Мы будем рассматривать прежде всего именно эту вторую стадию реакции, поскольку это еще один пример хемоселективности восстановления карбонилоподобной группы. Вы встречались с восстановительным аминированием в гл. 14 (т. 1), однако здесь мы еще раз напомним вам эту реакцию.



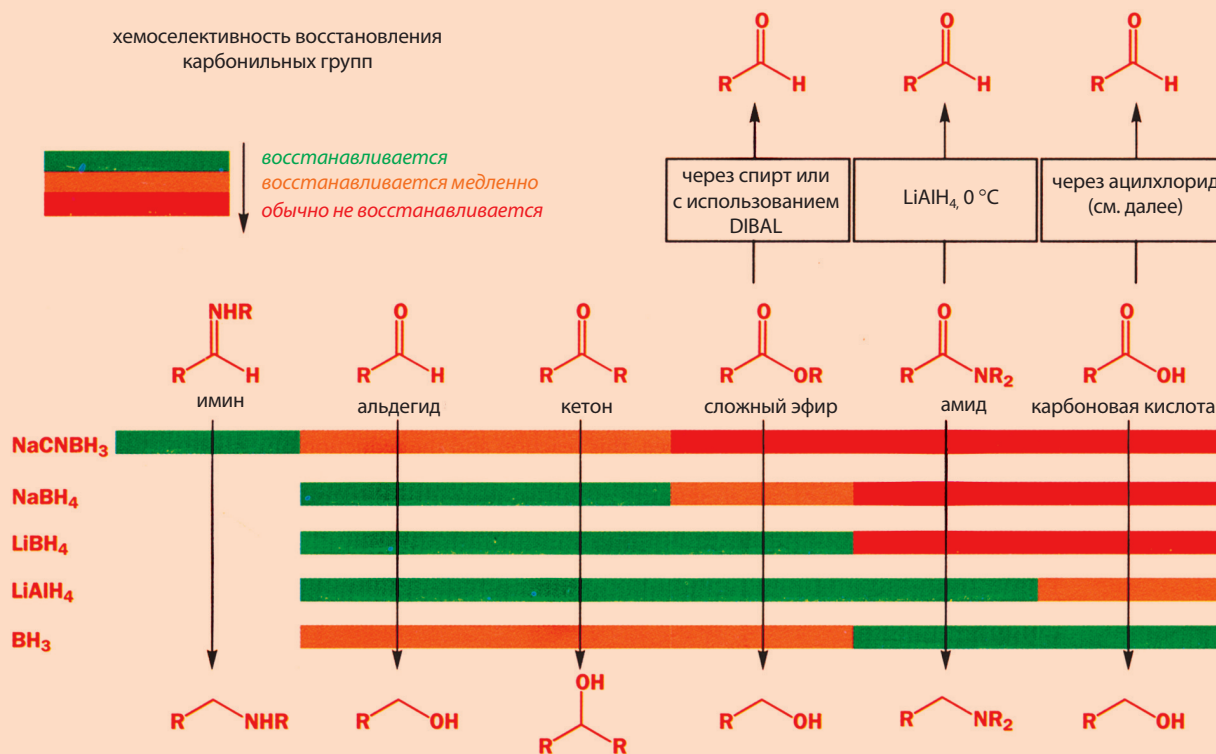
Каталитическим гидрированием восстанавливают имин (в виде протонированного иминиевого иона), но не кетон, из которого он получается. Эта хемоселективность (восстановление иминиевого иона, но не кетона) также наблюдается при использовании цианоборогидрида натрия, и мы можем

добавить в приведенную ниже схему реакционной способности NaCNBH_3 , чтобы завершить ее, если мы расположим имины в крайнем левом положении.

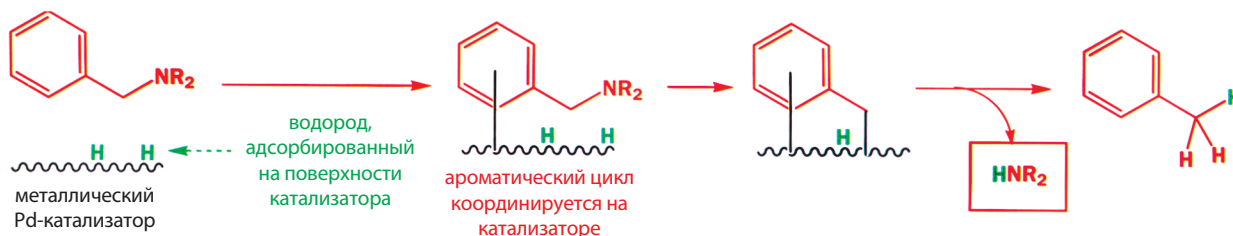
• Восстановление карбонильных соединений с использованием гидридов в качестве восстановителей

хемоселективность восстановления
карбонильных групп

восстанавливается
восстанавливается медленно
обычно не восстанавливается



Теперь поговорим о том, как удалить N-бензильные группы. Эта реакция называется **гидрогенолизом** – расщеплением одинарной связи C–X при присоединении водорода. Это только один из многочисленных примеров реакций, в которых водород реагирует на поверхности катализатора. Вероятный «механизм» выглядит подобно показанному ниже:

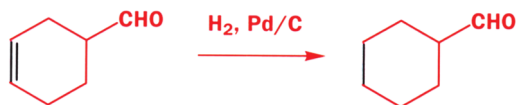


Мы заключили слово «механизм» в кавычки, поскольку это не есть настоящий химический механизм, а только схема с предполагаемой последовательностью событий. Ключевым моментом является координация бензиламина на металлическом катализаторе через электронообогащенный ароматический цикл. Связь C–N теперь расположена близко к связанным с палладием атомам водорода и восстанавливается.

Поскольку необходима первоначальная координация с катализатором, так можно восстановить только бензильные или аллильные связи C–X, но X может быть не только азотом, но и кислородом. Мы вернемся позднее в этой главе к бензильной группе и ее гидрогенолизу как к способу временной защиты аминов или спиртов. Теперь подробнее рассмотрим каталитическое гидрирование как второй (после гидридного восстановления) важный класс реакций восстановления.

Каталитическое гидрирование

Вы должны знать три типа реакций гидрирования: гидрирование тройной связи в Z-алкены с использованием катализатора Линдлара, («отравленной» формы палладия на сульфате бария), гидрирование алкенов (включая обсуждавшиеся выше имины); гидрогенолиз бензиловых эфиров и бензиламинов. Мы обсудим каждый из этих типов реакций. Механизм каталитического гидрирования отличается от механизма восстановления нуклеофильными восстановителями, подобными борогидриду, и поэтому протекает с совершенно другой хемоселективностью. Например, можно гидрировать двойную связь C=C в присутствии альдегидной группы.



Даже ароматические циклы можно восстановить в реакции каталитического гидрирования: в приведенном ниже примере карбонильная группа не затрагивается, тогда как фенильная группа восстанавливается до циклогексильной.



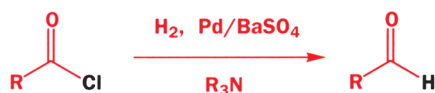
Катализаторами в каждой из этих трех реакций восстановления выступают различные металлы. Чаще всего как катализаторы гидрирования используются металлические палладий и платина, но гидрирование также можно провести при участии никеля, родия или рутения. Выбор катализатора (табл. 24.1) зависит от соединения, которое надо восстановить.

► Некоторые реакции гидрирования идут с заметной скоростью только при высоком давлении газообразного водорода. Эти реакции обычно проводят в герметически закрывающемся аппарате (автоклаве).

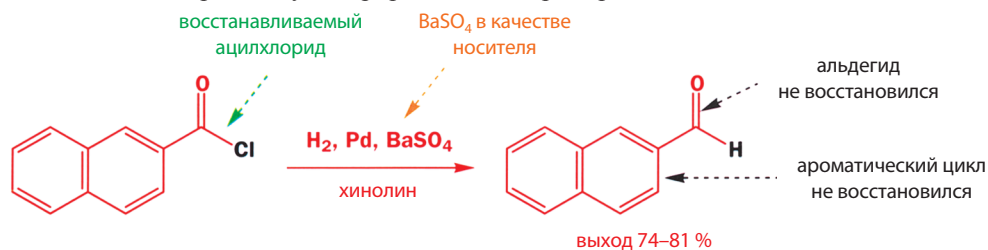
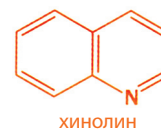
Таблица 24.1

Субстрат	Обычный выбор металла
Бензиламин или бензиловый эфир	Pd
Алкен	Pd, Pt или Ni
Ароматический цикл	Pt или Rh либо Ni при высоком давлении

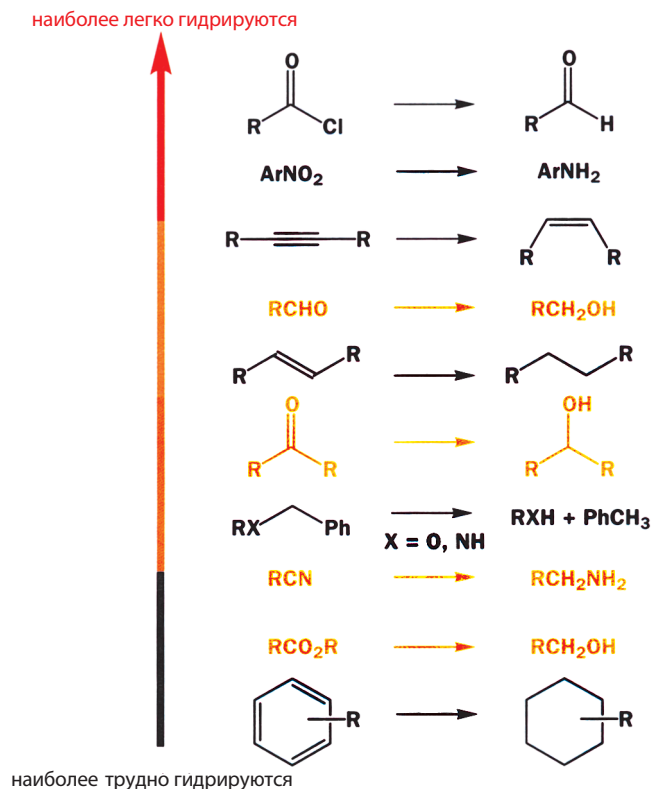
Каталитическое гидрирование часто выбирают в качестве метода восстановления, поскольку оно хемоселективно по отношению к двойным связям C=C и бензильным связям C–X, но не затрагивает групп C=O. Наиболее важные реакции гидрирования, в которых участвуют карбонильные соединения, не являются в действительности восстановлением двойной связи C=O. Гидрирование ацилхлоридов, приводящее к образованию альдегидов и известное как **реакция Розенмунда**, в действительности является гидрогенолизом связи C–Cl.



Это хороший метод восстановления соединений, находящихся на уровне окисления карбоновых кислот, до альдегидов, и поэтому эти реакции включены в схему восстановления карбонильных соединений на с. 223. Третичные амины необходимы для того, чтобы нейтрализовать HCl, выделяющийся в ходе реакции, и чтобы немного уменьшить активность катализатора (и предотвратить избыточное восстановление). Заметьте, что в этой реакции используется катализатор, нанесенный на другой носитель: Pd/BaSO₄, а не Pd/C. Сульфат бария и карбонат кальция обычно используют для нанесения катализатора в случае более легко восстанавливаемых субстратов. Эти носители плохо связывают продукты реакции, которые поэтому быстрее уходят с поверхности катализатора, что предотвращает их дальнейшее восстановление. Ацилхлориды входят в число наиболее легко восстанавливаемых из всех соединений, которые могут гидрироваться, например:

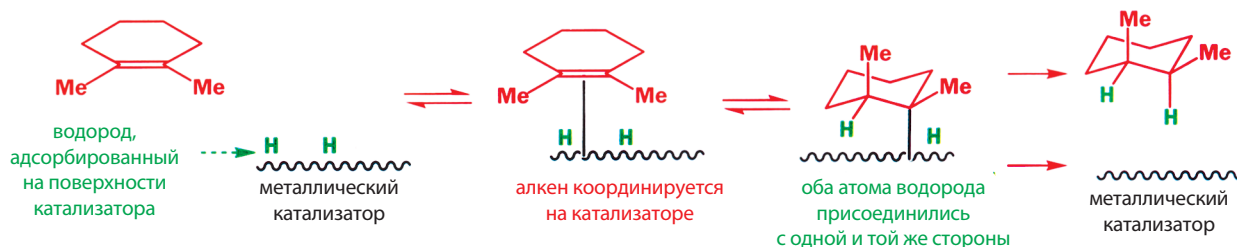


Хотя ароматические циклы способны гидрироваться, как было показано выше, ни они, ни альдегидная группа в продукте реакции не восстанавливаются

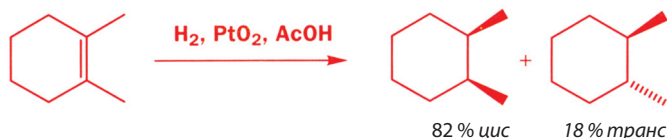


в этих условиях. Как и в случае гидридного восстановления карбонильных соединений, мы можем составить ряд реакционной способности по отношению к гидрированию. Точный порядок меняется в зависимости от катализатора, особенно если сравнивать этот ряд с рядом восстановления карбонильных соединений (реакции, изображенные желтым цветом). Некоторые катализаторы особенно селективны по отношению к какому-либо классу соединений. Например, Pt, Rh и Ru будут селективно гидрировать ароматические циклы в присутствии бензильных связей C–O, тогда как Pd-катализатор бензильные связи C–O гидрирует быстрее.

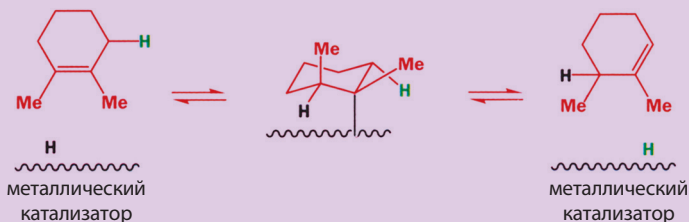
Подобно гидрогенолизу, реакция гидрирования двойной связи C=C начинается с координации двойной связи на поверхности катализатора.



Два атома водорода перемещаются к алкену, и обычно оба они присоединяются с одной и той же стороны двойной связи. В гл. 20 вы встречались с другими реакциями алкенов. Некоторые из них, например бромирование, протекали *анти*-стереоселективно, а другие, такие как эпексидирование, идут *син*-стереоселективно, как и реакции гидрирования.



Это справедливо не во всех случаях! Некоторые реакции, где в качестве катализатора используется Pd, приводят к образованию в основном *транс*-изомера вследствие обратимости процесса гидрирования. Этот интермедиат может легко отрываться от катализатора, образуя изомерный алкен, который в свою очередь может гидрироваться с противоположной стороны. Изомеризации такого типа иногда протекают в процессе гидрирования.



Гидрированное растительное масло

Растения, например соя, рапс, хлопчатник и подсолнечник, представляют собой важные источники растительных масел, но эти масла непригодны в качестве «заменителей сливочного масла», поскольку они имеют низкие температуры плавления. Растительные жиры имеют более низкие температуры плавления по срав-

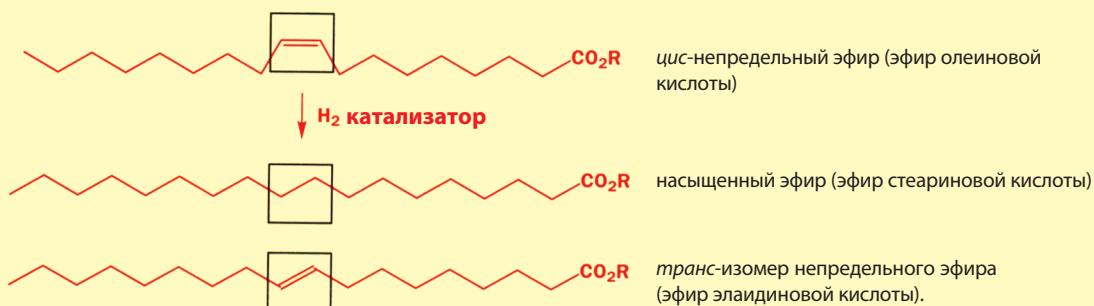
нению с животными жирами благодаря наличию в их молекулах *цис*-двойных связей, которые препятствуют упаковке алкильных цепей в твердом состоянии. Обработка сырого растительного масла водородом над металлическим катализатором позволяет прогидрировать некоторые из этих двойных связей, увеличивая

содержание насыщенных жиров в масле и повышая температуру плавления. При этом растительное масло становится пригодным для изготовления маргарина.

Конечно, гидрируются не все двойные связи: производители маргарина отчаянно уверяют нас, что их продукты еще «содержат много ненасыщенных жирных кислот». Многие также рекламируют в своих продуктах «низкое содержание *транс*-ненасыщенных жирных кислот», поскольку предполагается наличие связи между уменьшением числа заболева-

ний сердца и общим числом ненасыщенных жирных кислот, получаемых с пищей.

Откуда появляются двойные связи *транс*-конфигурации? Прежде всего, частичное гидрирование может приводить к значительной изомеризации двойных связей, в результате чего образуются не только региоизомеры (как в предыдущем примере на полях), но и геометрические изомеры. В гл. 31 мы вернемся к геометрии двойной связи и способам ее контроля. Жиры рассмотрены более подробно в гл. 49 (т. 3).



Некоторые замечания об использовании катализаторов

Каталитическое гидрирование происходит только на поверхности частиц металлического катализатора. Поэтому металл должен быть очень тщательно измельчен и часто наносится на **подложку** (носитель). Обозначение Pd/C или Pd/BaSO₄ означает, что частицы Pd располагаются на поверхности порошкообразного активированного угля или сульфата бария. Палладий на угле является, вероятно, наиболее часто используемым катализатором, но следует также отметить три других важных катализатора.

1. Катализатор Линдлара будет подробно описан в гл. 31. Здесь мы отметим только его особую хемоселективность. В отличие от других описанных нами катализаторов гидрирования катализатор Линдлара позволяет гидрировать алкины до алкенов. Дальнейшее гидрирование до алканов на нем не идет. Это требует весьма высокой хемоселективности: алкены обычно гидрируются столь же легко, как алкины. Катализатор Линдлара — это

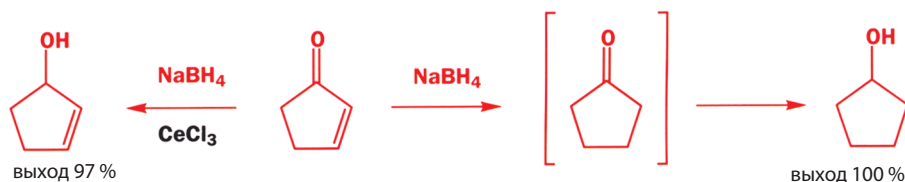
палладиевый катализатор (Pd/CaCO_3), умышленно «отравленный» свинцом. Свинец понижает активность катализатора и делает последующее восстановление образующегося алкена медленным. Большинство других палладиевых катализаторов восстанавливает алкины прямо до алканов. Наилучшая селективность достигается в том случае, если в реакцию добавляется хинолин, как и в реакции Розенмунда, и фактически в восстановлении алкина в алкен участвуют и Pd/BaSO_4 , и хинолин. Но даже и при этом реакция Линдлара требует тщательного контроля, чтобы избежать дальнейшего восстановления в алкан.



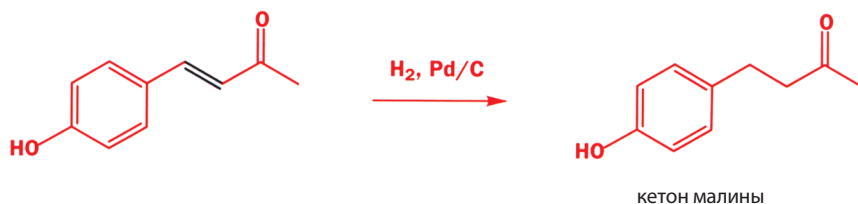
- Катализатор Адамса** – это формально PtO_2 , и мы уже встречались с его использованием в одном или двух примерах. Однако истинным катализатором является не оксид платины, а металлическая платина, образующаяся при восстановлении PtO_2 до Pt в процессе гидрирования.
- Никель Ренея** (часто обозначаемый аббревиатурой RaNi) – мелкодисперсная форма никеля, получаемая из никель-алюминиевого сплава. Алюминий растворяют, используя концентрированный водный раствор гидроксида натрия; при этом никель остается в виде мелкого порошка. Этот процесс сопровождается выделением H_2 (проверьте это сами – напишите уравнение протекающей реакции!), и некоторое количество этого водорода остается адсорбированным на никелевом катализаторе. Это означает, что некоторые реакции гидрирования, особенно гидрирование связей $\text{C}-\text{S}$, с которым вы встретитесь в конце данной главы и в гл. 46 (т. 3), можно провести только с использованием свежеприготовленного никеля Ренея без добавления H_2 (RaNi как реагент, а не катализатор).

Восстановление ненасыщенных карбонильных соединений

Вопрос, по какому положению будет происходить восстановление α,β -ненасыщенных карбонильных соединений, в действительности является проблемой региоселективности, а не хемоселективности, но мы рассмотрим его в этом разделе, поскольку он часто возникает при изучении методов гидрирования. Впервые рассматривая сопряженное присоединение в гл. 10, мы отмечали, что гидридные восстановители – не лучший выбор для селективного восстановления связи $\text{C}=\text{O}$ ненасыщенных карбонильных соединений, поскольку они склонны также хорошо присоединяться к двойной связи, образуя сначала насыщенные карбонильные соединения, которые затем восстанавливаются в спирты. Для осуществления региоселективного прямого присоединения к карбонильной группе необходимо добавить жесткую кислоту Льюиса (соли металла), например CeCl_3 .

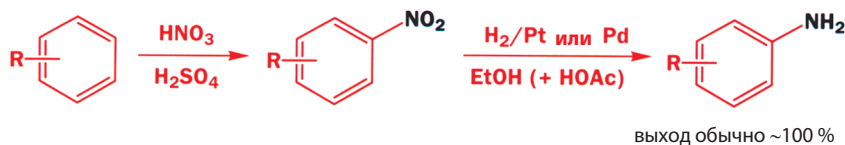


Неудивительно, что для региоселективного восстановления изолированной двойной связи C=C лучше использовать каталитическое гидрирование, так как связь C=C слабее, чем связь C=O. Душистое вещество, называемое «кетон малины», получают этим методом.



Восстановление нитрогруппы

Нитрогруппа в приведенном выше ряду реакционной способности в реакциях гидрирования располагается ближе к верхней части, и в гл. 22 мы показали, что последовательность реакций «нитрование ароматического соединения – восстановление» является удобным путем получения ароматических аминов. Восстановление можно провести действием Sn/HCl, но каталитическое гидрирование значительно проще. Эту реакцию восстановления обычно проводят в этаноле в присутствии Pd или Pt в качестве катализатора, и часто необходимо добавлять слабую кислоту для предотвращения отравления катализатора образующимся амином.



Этот метод имеет преимущество по сравнению с обычным методом восстановления нитросоединений с помощью Sn/HCl. Вместо необходимого в последнем случае отделения и разложения объемного токсичного содержащего олово остатка, требуется просто отфильтровать катализатор и перекристаллизовать или перегнать образовавшийся амин.

Удаление функциональных групп

Функциональные группы используются при «сборке» молекул из двух фрагментов, но их присутствие в конечном продукте часто не требуется, поэтому необходимы способы их удаления. Гидрирование алкенов – один из таких методов, а гидроксильную группу можно удалить или реакцией элиминирования с последующим гидрированием, или путем тозилрования и замещения с использованием борогидрида в качестве источника нуклеофильного атома водорода.

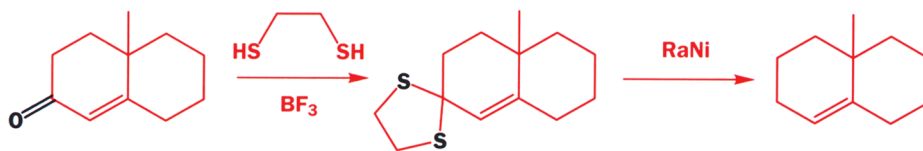


Карбонильную группу удалить труднее, хотя и это возможно. Связь C=O прочная, однако связь C–S более слабая и ее часто можно восстановить, используя никель Ренея (мы вернемся к этому методу в гл. 46). Можно удалить альдегидную или кетонную карбонильную группу, превратив соответствующие альдегид или кетон в **тиоацеталь**, серный аналог ацетала. Реакции, используемые для этого, аналогичны реакциям образования ацеталей (гл. 14, т. 1),

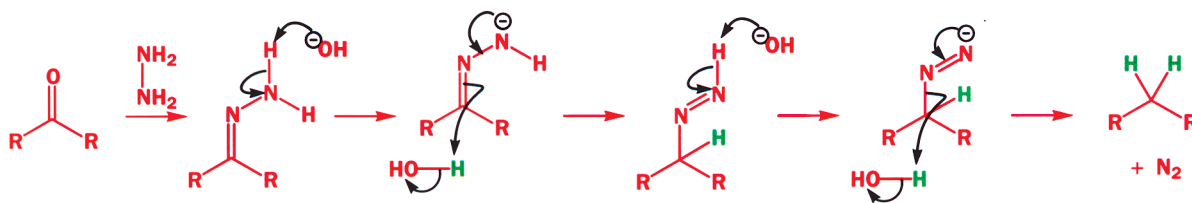
► Здесь использован триэтилборогидрид лития, но столь же эффективно использование других мощных гидридных восстановителей.

Эту реакцию иногда называют **реакцией Мозинго**.

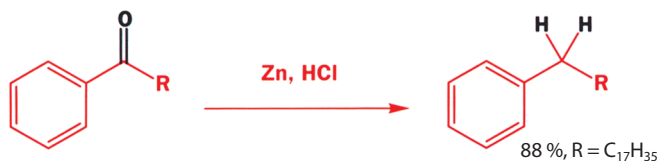
но в них применяется дитиол с добавлением кислоты Льюиса в качестве катализатора. Свежеприготовленный никель Ренея содержит в себе некоторое количество H_2 (с. 228), достаточное для восстановления тиацетала без дополнительного добавления водорода.



Движущей силой несколько более энергичного метода восстановления, известного как **восстановление по Кижнеру–Вольфу**, является элиминирование газообразного азота из гидразона. Горячий концентрированный раствор гидроксида натрия депротонирует гидразон, который может затем элиминировать алкильный анион – реакция, которую мы обычно остерегаемся писать, но которая становится возможной в данном случае благодаря термодинамической устойчивости N_2 .



Третий метод наиболее прост в исполнении, но имеет наиболее сложный механизм. **Восстановление по Клемменсену** – это достаточно мощный метод восстановления, но в действительности он применим только для соединений с одной функциональной группой. В этой реакции используется металлический цинк, растворяющийся в соляной кислоте. В процессе растворения металл отдает два электрона. В отсутствие каких-либо частиц, которые могли бы эти электроны принять, происходит восстановление H^+ кислоты до H_2 , и в качестве продуктов реакции образуются $ZnCl_2$ и H_2 . Но в присутствии карбонильных соединений электроны направляются на восстановление связи $C=O$.



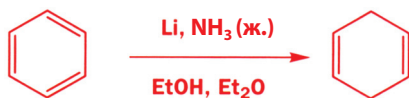
Реакции, протекающие по механизму, подобному механизму восстановления по Клемменсену, называются реакциями **восстановления растворяющимся металлом**. Мы рассмотрим этот третий важный тип реакций восстановления (помимо гидридов металлов и каталитического гидрирования) в отдельном разделе.

Восстановление растворяющимися металлами

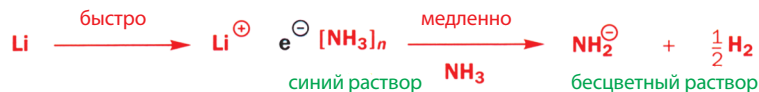
Металлы 1 группы, например натрий или литий, легко отдают свой единственный находящийся на внешней электронной оболочке электрон при растворении в таких растворителях, как жидкий аммиак или этанол. Электрон – простейший восстанавливающий агент, поэтому электроны могут восстанавливать карбонильные соединения, алкины или ароматические циклы, т. е. любые

функциональные группы с низколежащими π^* -орбиталями, которые могут принимать электроны.

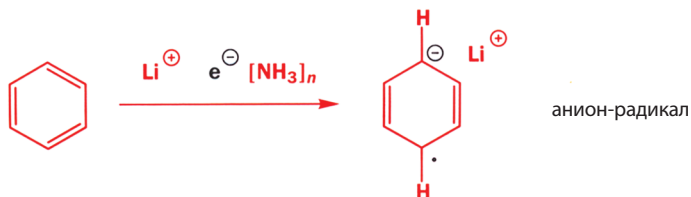
Сначала рассмотрим восстановление растворяющимися металлами ароматических циклов, известное как **восстановление по Бёрчу**. Здесь приведена реакция бензола с литием в жидком аммиаке. На первый взгляд, эта реакция выглядит совершенно невероятно, ведь ароматический цикл в результате превращается в несопряженный диен! Механизм объясняет, почему реакция имеет такую региохимию, а также почему реакция останавливается на этой стадии, – другими словами, почему растворяющийся литий восстанавливает ароматический цикл легче, чем алкен.



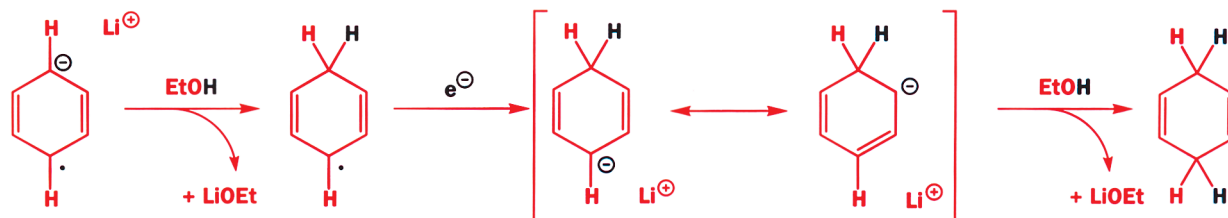
Первое, что происходит, когда литий или натрий растворяются в аммиаке, – образуется интенсивно-синий раствор. Синий цвет – это цвет сольватированного электрона. Металлы 1 группы ионизируются, образуя Li^+ или Na^+ и $e^-(\text{NH}_3)_n$. Расстояния между молекулами аммиака в жидком NH_3 как раз соответствуют размеру электрона. Со временем синяя окраска исчезает, так как электроны восстанавливают аммиак до NH_2^- и газообразного водорода. Амид натрия (NaNH_2) – основание, с которым мы уже встречались в данной книге, получают таким образом: Na растворяют в жидком аммиаке и затем ожидают исчезновения синей окраски раствора.



При восстановлении по Бёрчу этот синий раствор, содержащий сольватированные электроны, используется в качестве восстанавливающего реагента. Восстановление NH_3 до NH_2^- и H_2 происходит достаточно медленно, и если в растворе присутствуют более сильные акцепторы электронов, чем аммиак, то они восстанавливаются преимущественно. В приведенном примере электроны переходят на самую низкую разрыхляющую орбиталь бензола (его HСМО). Частицу, которая получается при этом, можно представить различными способами, но в любом случае она является анион-радикалом (молекула с одним дополнительным неспаренным электроном).



Анион-радикал обладает очень высокой основностью и отрывает протон от молекулы этанола, который присутствует в реакционной смеси. Восстанавливаемая молекула теперь уже не несет заряда, но все еще представляет собой радикал. Она может присоединить еще один электрон, образуя анион, который снова нейтрализуется тем же источником протонов (этанолом).

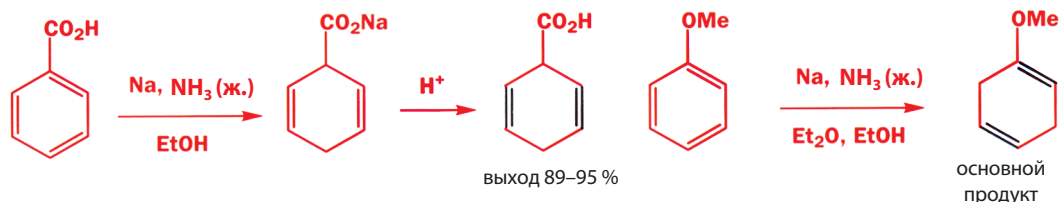


Вы можете найти более подробную информацию в книге Яна Флеминга «Граничные орбитали и механизмы органических реакций» [Fleming I. *Frontier orbitals and organic mechanisms*. Wiley, Chichester (1976)].

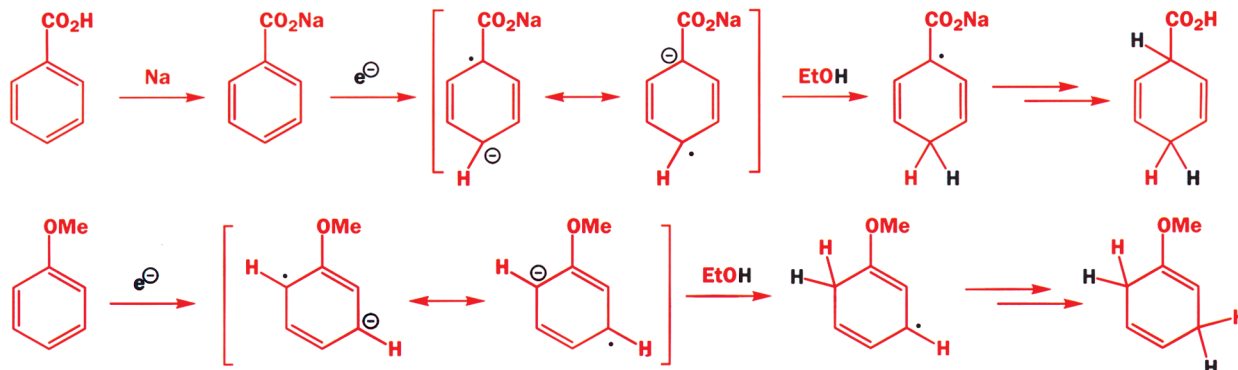
Региоселективность реакции определяется стадией конечного протонирования – анион сам по себе, конечно, делокализован, и мог бы реагировать с протоном по любому положению, так чтобы в результате реакции получался более устойчивый сопряженный диен. Почему же тогда, имея возможность выбора, он присоединяет протон в среднее положение и образует менее устойчивый изомер? Полное объяснение выходит за рамки этой книги, но достаточно сказать, что кинетически контролируемая реакция пентадиенил-аниона с электрофилами, как правило, протекает именно по этому центральному атому углерода.

Более сложные вопросы региоселективности возникают в тех случаях, когда в ароматическом кольце имеется заместитель. Ниже приведены два примера. Продукт второй реакции был использован Эвансом в синтезе алкалоида лудицулина. Эти примеры иллюстрируют общий принцип, согласно которому электроноакцепторные группы способствуют *unco*- и *para*-восстановлению, а электронодонорные группы – *ortho*- и *meta*-восстановлению.

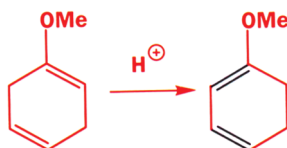
Алкалоиды обсуждаются в гл. 51 (т. 3).



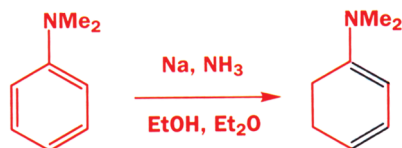
Объяснение этого принципа можно найти, рассмотрев распределение электронной плотности в промежуточно образующемся анион-радикале. Электроноакцепторные группы стабилизируют отрицательный заряд в *unco*- и *para*-положениях и протонирование протекает в *para*-положение, тогда как электронодонорные группы стабилизируют отрицательный заряд в *ortho*- и *meta*-положениях.



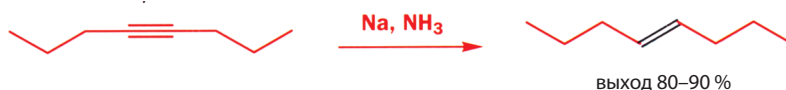
Чтобы получить в качестве продуктов сопряженные диены, проще всего провести изомеризацию первоначально образующихся диенов, используя кислотный катализатор. На самом деле в приведенной выше реакции анизольного побочно образуются небольшие количества (около 20 %) сопряженного продукта.



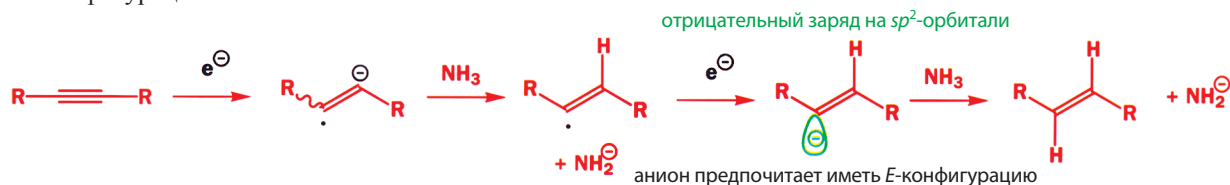
В случае анилинов невозможно остановить изомеризацию, происходящую в ходе реакции, и восстановление по Бёрчу всегда приводит к образованию сопряженных енаминов.



Восстановление по Бёрчу применимо также в случае алкинов, и это хороший метод их восстановления; в результате получают *транс*-алкены (лучшим способом восстановления алкинов до *цис*-алкенов является присоединение H_2 на катализаторе Линдлара).

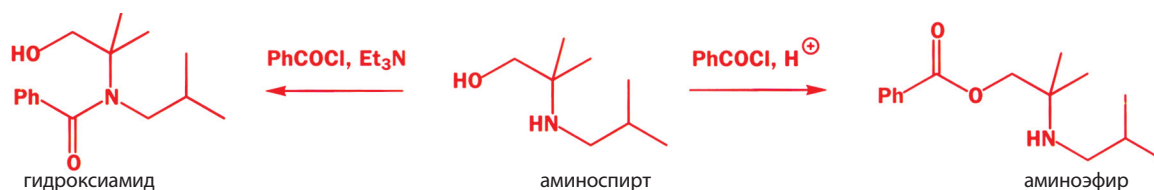


Механизм в этом случае очень похож на механизм восстановления ароматических циклов, но винил-анион достаточно основен, чтобы депротонировать аммиак, так что нет необходимости добавлять источник протонов. Винил-анионы геометрически неустойчивы и предпочтительно существуют в *E*-конфигурации.



Одна функциональная группа может быть более реакционноспособной, чем другая, по кинетическим или по термодинамическим причинам

Мы надеемся, что наш обзор важных методов восстановления показал вам, что, выбрав правильный реагент, часто можно заставить реагировать только нужную функциональную группу. Хемоселективность, которую мы рассматривали до сих пор, была кинетической хемоселективностью – реакция по одной из функциональных групп просто протекала быстрее, чем по другой. В рассматриваемой далее реакции ацилирования аминокислот (которая используется в синтезе обезболивающего препарата изобукаина) используется бензоилхлорид в присутствии кислоты. Гидроксильная группа ацилируется



Убедитесь, что вы сможете написать механизм этой изомеризации. Начните с протонирования по атому углерода, как вы делали это в случае эфиров енолов. Этот тип реакций мы рассматривали в гл. 21.

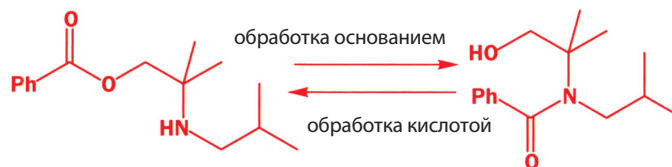
Восстановление по Бёрчу α,β -ненасыщенных карбонильных соединений описано в гл. 26.

Мы вернемся к растворяющимся металлам в гл. 39 (т. 3), где рассмотрим еще один тип восстановления – восстановление связей C–галоген в связи C–H.

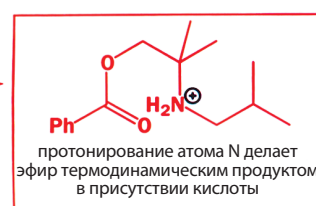
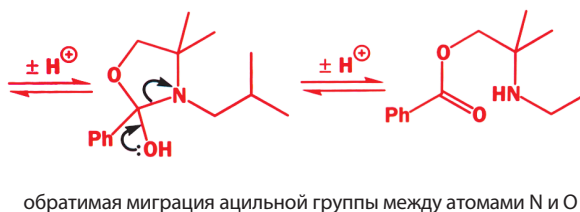
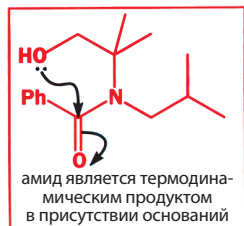
с образованием сложного эфира. В случае же проведения реакции в присутствии основания селективность реакции противоположная, и образуется амид.

Селективность обращается потому, что возможно взаимное превращение эфира и амида, легко протекающее при обработке эфира кислотой или основанием.

Примеры кинетического и термодинамического контроля мы впервые рассматривали в гл. 13 (т. 1).

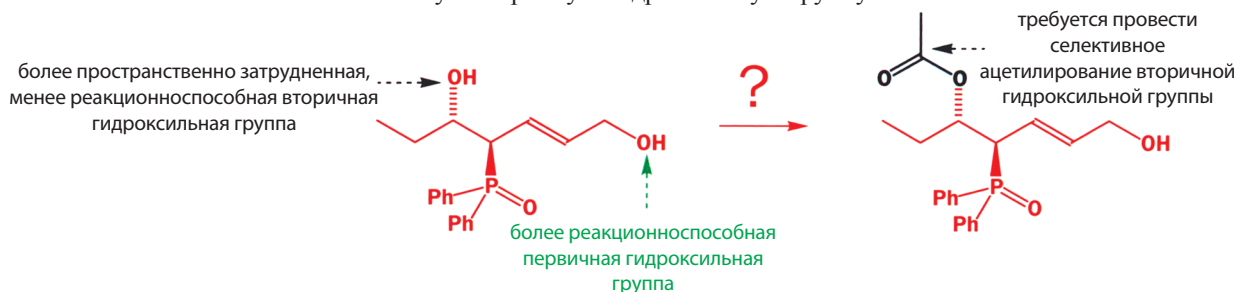


Селективность этой реакции определяется *термодинамическими* факторами. В условиях, в которых сложный эфир и амид могут находиться в равновесии, образуется наиболее устойчивый продукт из двух, и нет необходимости, чтобы он образовывался быстрее. В присутствии основания преобладает более устойчивый амид, тогда как в кислоте амин протонируется, что делает его нуклеофильным и удаляет его из равновесия, в результате чего образуется эфир.



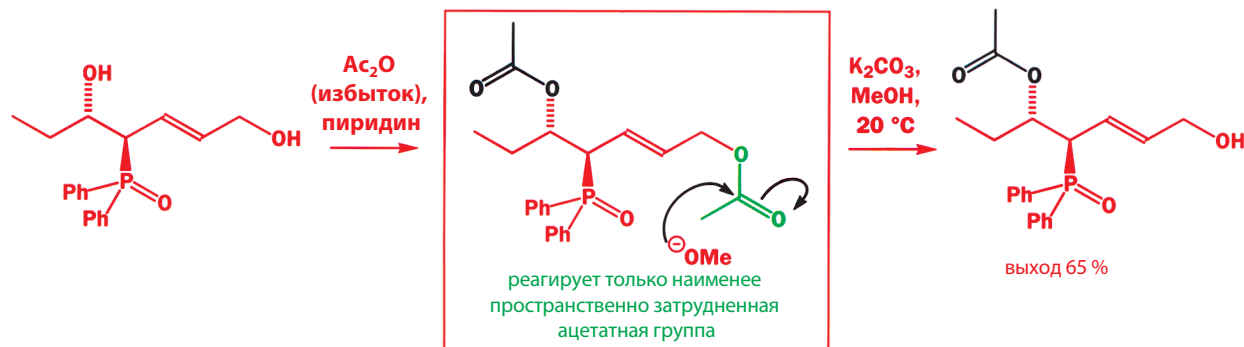
Как заставить реагировать менее реакционноспособную группу (1)

Относительную реакционную способность гидроксильной и аминогрупп в только что рассмотренном примере удалось обратить при проведении реакции в условиях термодинамического контроля. В кинетически контролируемых реакциях легко можно провести хемоселективную реакцию по более реакционноспособной из имеющихся функциональных групп. Много таких примеров в химии карбонильных соединений. Но что делать, если мы хотим заставить реагировать менее реакционноспособную группу из двух? Существует два возможных решения этой проблемы. Первое проиллюстрировано на примере соединения, которое было необходимо кембриджским химикам для изучения реакции эпексидирования. Его можно было получить из приведенного ниже диола, но требовалось проацетилировать только наиболее стерически затрудненную вторичную гидроксильную группу.



Обработка одним эквивалентом ацилхлорида не пригодна, поскольку в этом случае прореагирует первичная гидроксильная группа, которая более реакционноспособна. Вместо этого химики проацетилировали обе гидроксильные

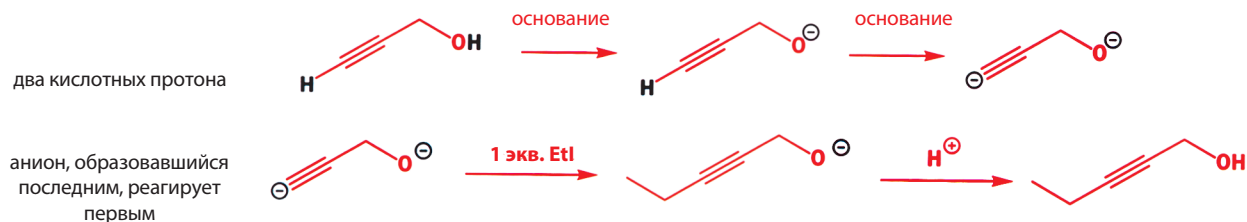
группы, а затем обработали бисацетат мягким основанием в метаноле (K_2CO_3 , MeOH, 20 °C); при этом реакция протекает только по менее затрудненной ацетоксигруппе и приводит с выходом 65 % к требуемому соединению.



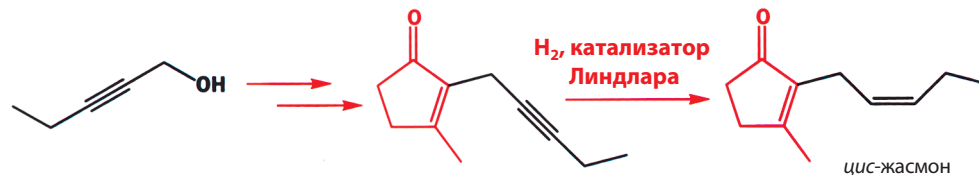
Другими словами, сначала обеим группам позволили реагировать, а затем провели обратную реакцию только по одной из групп. Пространственные затруднения означают, что наименее предпочтительная реакция (другими словами, реакция по менее реакционноспособной группе) будет существенно менее обратима.

Хемоселективность реакций дианионов

Развитие этой идеи мы проследим на примере хемоселективных реакций дианионов. Пропин-1-ол можно дважды депротонировать действием сильного основания: сначала гидроксильная группа превращается в алколят-анион (pK_a OH-группы ~16), а затем отщепляется протон при тройной связи (pK_a ~25) с образованием дианиона. В реакциях с электрофилами такой дианион всегда реагирует как алкинильный анион и никогда – как алкоксид.



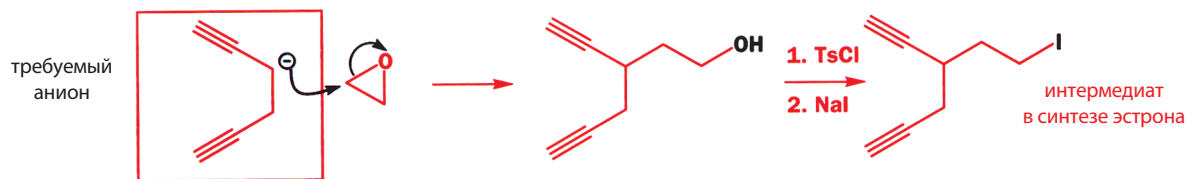
Эта реакция важна для синтеза используемого в парфюмерии соединения *цис*-жасмона. Алкин используется как предшественник боковой алкеновой цепи *цис*-жасмона.



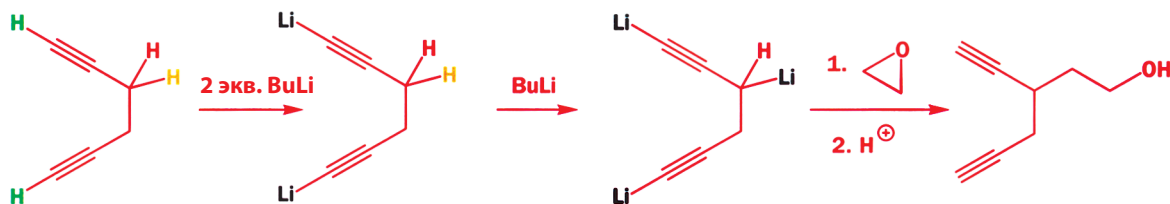
• Реакционная способность дианионов

Анион, который образовался *последним*, реагирует *первым*.

Воллхардт использовал этот тип хемоселективных реакций в 1977 г. в синтезе женского полового гормона эстрона. Ему требовался алкилиодид, который можно было получить по реакции аниона бисалкина с этиленоксидом.



Хотя часто анион можно получить непосредственно из алкина, в данной молекуле имеются два других более кислотных протона (зеленого цвета на схеме), и они будут отщепляться под действием основания, прежде чем произойдет отщепление показанного желтым цветом протона. Однако обработка тремя эквивалентами бутиллития приводит к отщеплению всех трех протонов, и дальнейшая реакция с этиленоксидом по образовавшемуся последним анионному центру приводит к требуемому соединению.

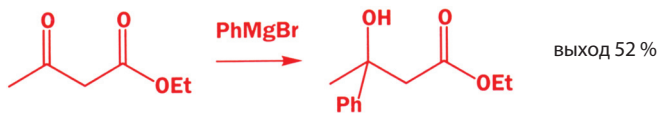


Как заставить реагировать наименее реакционноспособную группу (2): защитные группы

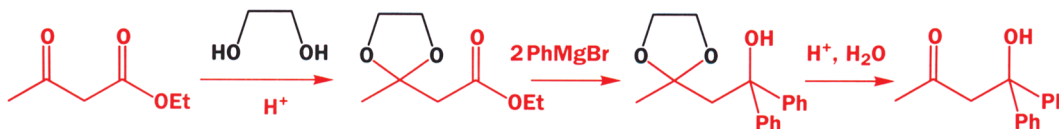
Обычно, чтобы заставить менее реакционноспособную группу реагировать в присутствии более реакционноспособной, используют защитную группу. Например, приведенный ниже третичный спирт можно получить из кетозфира, если удастся ввести фенилмагнибромид в реакцию со сложноэфирной группой, не затрагивая кетогруппу.



Можно ожидать, что при простом присоединении фенилмагнибромид к этилацетоацетату будет происходить в основном присоединение по более электрофильной кетогруппе.



Один из способов получения нужного спирта состоит в защите кетонной группы путем образования ацетала. Для этого используется (показанная черным цветом) ацетальная защитная группа.



Первая стадия показанной последовательности реакций заключается во введении защитной группы по (более электрофильной) карбонильной группе кетона, которая после этого становится неактивной в реакциях нуклеофильного присоединения. Затем реактив Гриньяра присоединяется к сложному

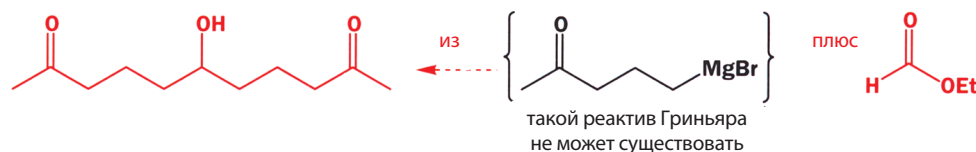
■ Пятичленные циклические ацетали, подобные этому, известны под названием диоксоланов. Вы впервые встретились с ними в гл. 14 (т. 1) при обсуждении образования ацеталей и их гидролиза.

эфиру, и, наконец, следует стадия «снятия защиты», (катализируемая кислотой реакция гидролиза ацетала), возвращающая карбонильную группу. Ацеталь в данном случае является идеальным выбором – ацетали устойчивы в основных средах (условия реакции, которую мы хотим провести), но легко распадаются в кислотах.

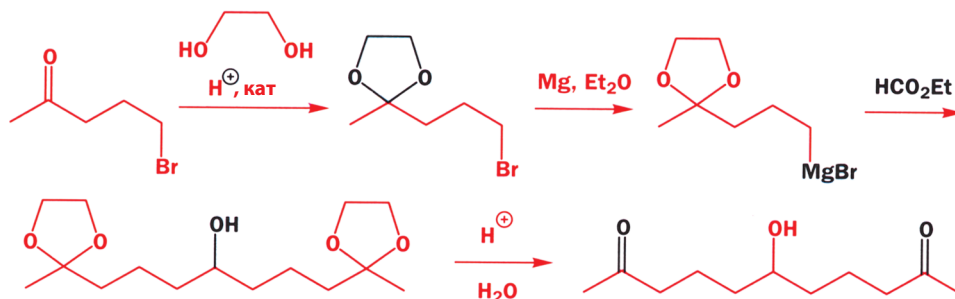
Число рассмотренных нами защитных групп будет увеличиваться по ходу этой главы и в следующих главах (см. табл. 24.2).

Защитная группа	Строение	Что защищает	От чего защищает	Введение защиты	Снятие защиты
Ацеталь (диоксолан)		Кетоны, альдегиды	Нуклеофилы, основания		Вода, H ⁺ кат.

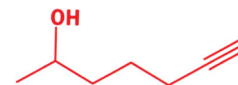
С помощью защиты чувствительной функциональной группы, например кетонной, становится возможным получить реагент, который иначе был бы нестабильным. В синтезе природного соединения порантерина нужно было получить соединение на основе этой структуры.



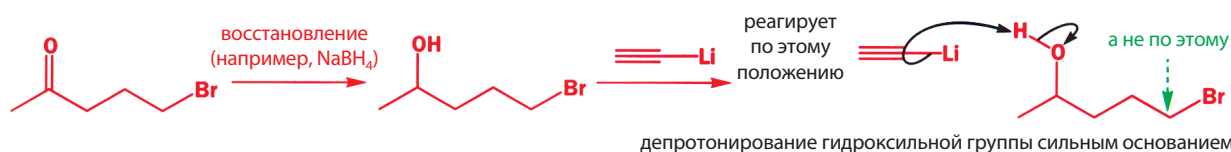
Одним из способов осуществления этой реакции является проведение двукратного присоединения реактива Гриньяра к этилформиату. Но, конечно, реагент Гриньяра, содержащий кетогруппу, не может существовать, поскольку он разрушал бы сам себя, так что было использовано соединение с защищенной в виде ацетала кето-группой.



Сильные нуклеофилы, такие как реактивы Гриньяра и литийорганические соединения, являются также сильными основаниями, и при их использовании необходимо защищать не только кислотные протоны, но и электрофильные карбонильные группы. Например, такая проблема возникает при наличии в молекуле гидроксильных групп. При получении антивирусного препарата брефельдина А американским химикам был необходим простой алкинол.



Можно было бы начать синтез с бромкетона, показанного ниже: восстановление дает спирт, но алкилирование алкинил-аниона этим соединением невозможно, поскольку анион немедленно будет депротонировать гидроксильную группу.

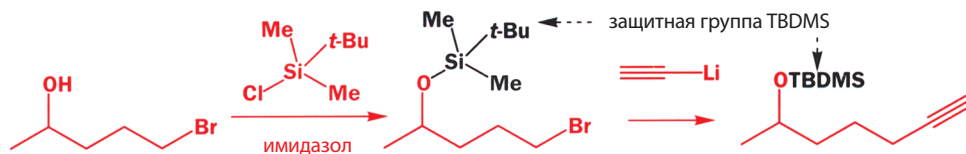


депротонирование гидроксильной группы сильным основанием



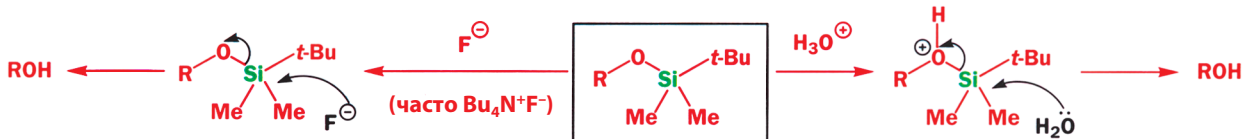
имидазол
(слабое основание)

Решение состояло в защите гидроксильной группы, и в данном примере для этого выбран **силиловый эфир**. Такие эфиры получают реакцией спирта с триалкилсилилхлоридом (здесь *трет*-бутилдиметилсилилхлорид, TBDMSCl) в присутствии слабого основания, обычно имидазола, который действует также как нуклеофильный катализатор (гл. 12, т. 1).



■ Хотя в данном обсуждении это неважно, указанные соединения реагируют не по простому S_N2 -механизму (гл. 17), как можно было ожидать. Сначала к кремнию присоединяется нуклеофил, образуя анион, содержащий пятивалентный кремний, который затем распадается с отщеплением спирта (гл. 21).

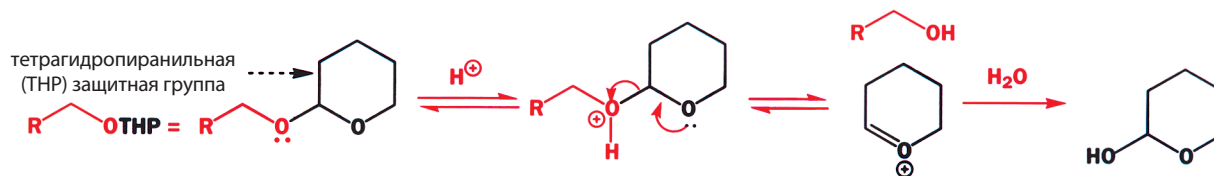
Кремний обладает большим сродством к электроотрицательным элементам, особенно к O, F и Cl, так что триалкилсилиловый эфир подвергается атаке гидроксид-ионом, водой или фторид-ионом, но более устойчив по отношению к углерод- или азотсодержащим нуклеофилам и основаниям. Эту группу обычно удаляют действием водных растворов фторидов, особенно часто $Bu_4N^+F^-$, который растворим в органических растворителях. Фактически TBDMS является одним из представителей большого семейства триалкилсилильных защитных групп, и их относительная устойчивость к нуклеофилам разных типов определяется наличием трех алкильных групп, присоединенных к кремнию. Наиболее лабильная триметилсилильная (TMS) группа удаляется просто обработкой метанолом, тогда как более устойчивые требуют обработки фтороводородной кислотой.



Защитная группа	Строение	Что защищает	От чего защищает	Способ защиты	Способ удаления
Триалкилсилильная (R_3Si- , например TBDMS)	$RO-SiMe_3$ $RO-SiMe_2Bu^t$	Спирты (в общем ОН-группу)	Нуклеофилы, C- или N-содержащие основания	R_3SiCl , основание	H^+ , H_2O или F^-

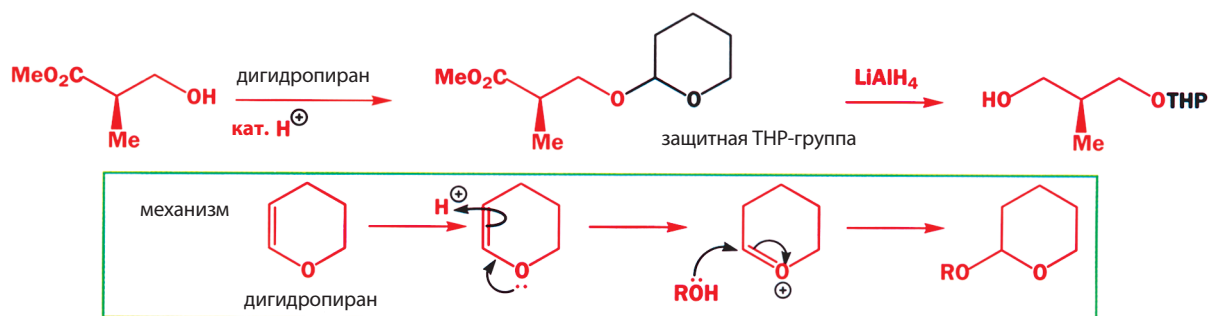
Почему для защиты гидроксильных групп нельзя использовать образование простых алкиловых эфиров (скажем, метилового)? Такой эфир получить нетрудно, и он будет хорошей защитой в большинстве реакций, но проблема возникнет при снятии защитной простой эфирной группы. Это всегда следует принимать во внимание в химии защитных групп – нужна группа, стабильная в условиях проводимой реакции (в приведенных примерах – устойчивая к действию сильных оснований и нуклеофилов), но которую можно затем удалить в мягких условиях, не приводящих к тотальному распаду чувствительной молекулы. Необходимо наличие у защитной группировки «ахиллесовой пяты», т. е. особенности строения, приводящей к легкому расщеплению каким-нибудь специфическим реагентом или в специфических условиях. Одной из таких групп является тетрагидропиранильная (THP) группа. Хотя она стабильна в основных условиях, как и любой эфир, на самом деле это ацеталь. Присутствие второго атома кислорода является его «ахиллесовой пятой», делающей возможным удаление защитной THP-группы гидролизом

в кислотных условиях. Можно сказать, что неподеленная пара электронов второго атома кислорода является «предохранительным клапаном», который открывается только в присутствии кислоты.



Получение тетрагидропиранильных ацеталей должно проводиться не совсем обычным способом, поскольку для этого неприемлемы реакции обычных карбонильных соединений с двумя молекулами спирта. Гидроксильные группы защищают, вводя их в реакции с эфиром енола, дигидропираном, при катализе кислотой. Отметим, что реакция протекает через оксониевый интермедиат (образующийся по обычному механизму, описанному в гл. 14) как и в «нормальной» реакции образования ацеталей. В этом примере THP-группа предотвращает участие гидроксильной группы в реакции восстановления сложного эфира.

Химия эфиров енолов обсуждалась в гл. 21



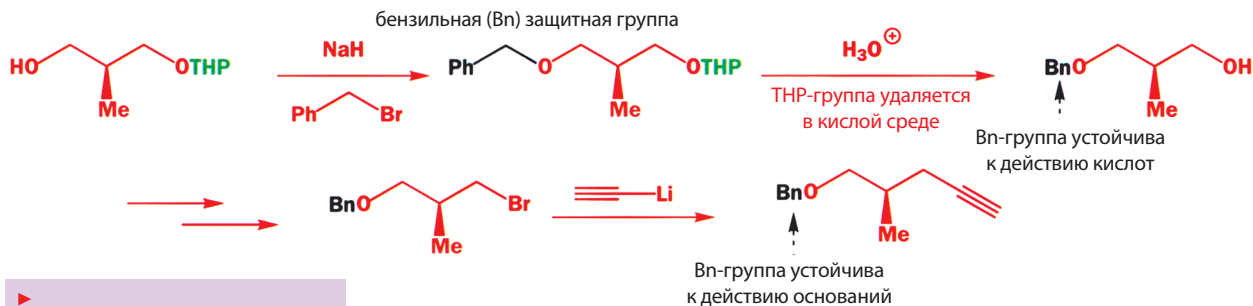
Можно отметить, что тетрагидропиранильная группа здесь не только предотвращает взаимодействие гидроксильной группы с восстановителем LiAlH_4 , но также играет решающую роль в сохранении хиральности этого соединения. Клиновидная связь показывает, что исходное соединение представляет из себя единственный энантиомер: без защитной группы при одной из гидроксильных групп два заместителя стали бы одинаковыми в результате реакции, и молекула не была бы больше хиральной. Более подробное рассмотрение показывает, что THP-группа также усложняет ситуацию введением дополнительного хирального центра, и поэтому потенциально имеются два диастереомера, что мы в данном случае игнорируем.

Защитная группа	Строение	Что защищает	От чего защищает	Способ защиты	Снятие защиты
Тетрагидропиранильная (THP)		Спирты (в общем OH-группу)	Сильные основания		Дигидропиран и кислота

THP-Защищенное соединение показанной выше структуры используется как интермедиат в синтезе инсектицида милбемицина в виде чистого энантиомера. Далее его необходимо превратить в показанный алкин, а это означает, что необходимо защитить также и другую гидроксильную группу.



Отметим, что аббревиатурой бензилового эфира (ROCH_2Ph) является **ROBn**. В отличие от этого эфиры бензойной кислоты (ROCOPh), могут иметь аббревиатуру **ROBz**.



Это должен быть именно *палладиевый* катализатор, поскольку платина катализирует гидрирование ароматического цикла.

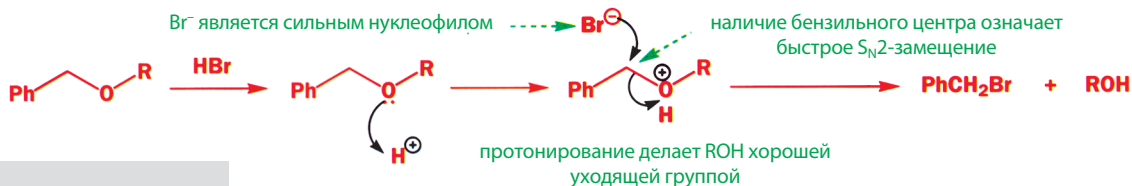
«Ахиллесовой пятой» бензиловых эфиров является ароматический цикл, и после прочтения первой части данной главы вы способны предсказать условия, необходимые для удаления этой защитной группы: гидрирование (гидрогенолиз) над палладиевым катализатором.

Снятие защитной бензиловой группы: каталитическое гидрирование



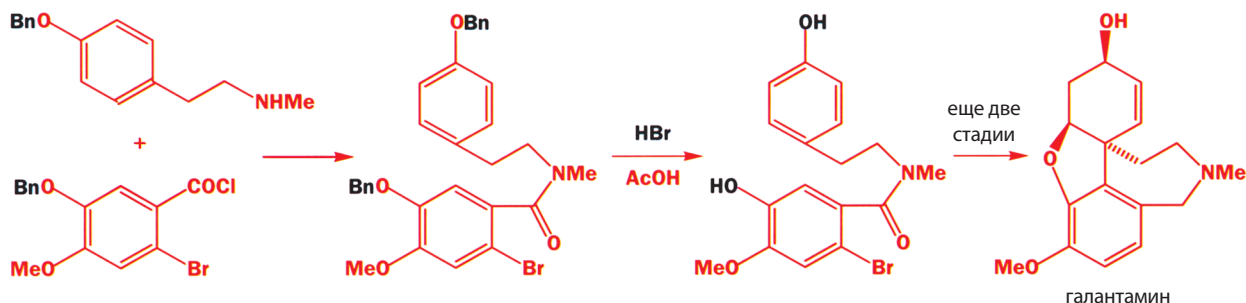
Бензильную защитную группу в некоторых случаях можно удалить обработкой кислотой, если кислота имеет нуклеофильное сопряженное основание. Например, HBr расщепляет бензиловый эфир вследствие того, что Br^- является достаточно хорошим нуклеофилом и замещает ROH , но только при реакционноспособном бензильном центре.

Снятие бензильной защиты: кислота с нуклеофильным противоионом



Алкалоиды рассматриваются в гл. 51 (т. 3).

В этом примере, который представляет часть синтеза алкалоида галантамина, для снятия бензильной защитной группировки используется HBr в уксусной кислоте в качестве растворителя.

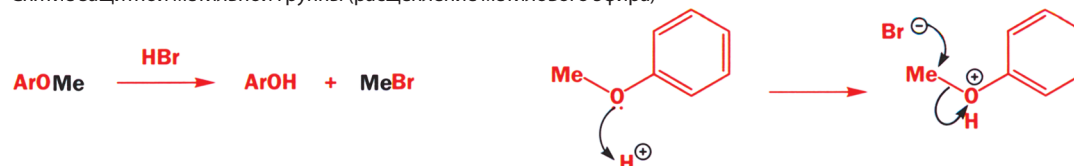


Защитная группа	Строение	Что защищает	От чего защищает	Способ защиты	Снятие защиты
Бензильный эфир (OBn)		Спирты (в общем OH-группу)	Практически от всего	NaH, BnBr	H ₂ , Pd/C или HBr
Метильный эфир (ArOMe)		Фенолы (ArOH)	Основания	NaH, MeI или (MeO) ₂ SO ₂	BBr ₃ , HBr, HI, Me ₃ SiI

Ранее мы отмечали, что получение простых метиловых эфиров нельзя использовать для защиты OH-групп, поскольку такую защиту очень трудно удалить. Это обычно верно, но не в том случае, когда OH-группа является фенольной – ArOH является даже лучшей уходящей группой, чем ROH. Поэтому HBr способен отрывать метильную группу от арилметиловых эфиров. Один из примеров такой реакции приведен в гл. 25.

Альтернативой HBr является BBr₃, использование которого обычно предпочтительнее, чем HI, а также Me₃SiI. Вы встречали реакцию феноловых эфиров с BBr₃ в гл. 17 (т. 1).

Снятие защитной метильной группы (расщепление метилового эфира)



Введение защитных групп может оказаться полезным, но в то же время при их использовании в синтезе появляются две дополнительные стадии (введение защитной группы и ее удаление). Это требует дополнительных затрат исходного соединения, поскольку эти стадии синтеза не проходят со 100 %-ными выходами. Ниже показан один из способов избежать использования защитных групп. В ходе работы над совершенствованием самого широко используемого в настоящее время противоастматического препарата сальбутамола американским химикам понадобился триол (на схеме помещен в рамку зеленого цвета). К тому времени синтез сальбутамола уже был разработан, и наиболее простым путем казалось получение триола путем присоединения фенилмагнибромид к самому сальбутамолу, имевшемуся в больших количествах. К сожалению, этот сложный эфир содержит также три кислотных протона, и поэтому гидроксильную и аминогруппы необходимо защищать. Но в действительности реакцию можно провести просто используя большой избыток реактива Гриньяра: хотя он и будет реагировать с кислотными протонами, но будет происходить также и присоединение к сложному эфиру.



Эту стратегию легко испробовать, поскольку реактивы Гриньяра не очень дороги (вы можете купить раствор PhMgBr). Она намного более экономична, чем введение защитных групп и затем их снятие. Но данный метод пригоден не всегда. Как правило, предсказать возможность такого проведения реакции нельзя, пока вы сами не попытаете осуществить ее в лаборатории.

Таблица защитных групп (табл. 24.2) будет расширена в гл. 25.

Так, та же группа ученых в этой очень похожей реакции, обнаружила, что необходима защита обеих фенольных гидроксильных групп (но не другой обычной гидроксильной группы!) образованием бензиловых эфиров и аминной NH-группы образованием бензиламина. Обе защитные группы удаляются на стадии гидрирования.

Введение бензильной группы – один из способов защиты вторичных аминогрупп от сильных оснований, которые могли бы депротонировать их. Но при проведении хемоселективных реакций сложности обычно возникают из-за нуклеофильности аминов, а не кислотности их NH-группы, и мы вернемся к способам их защиты от электрофилов при рассмотрении синтеза пептидов в гл. 25.

Бергамотин

Кислотный протон вызывал сложности в проведенном Кори синтезе бергамотина (компонент запаха зеленого чая «Эрл Грей»). В гл. 14 мы встречались с реакцией Виттига и знаем, что фосфониевые ильды являются еще одним типом основных нуклеофильных реагентов, при использовании которых часто требуется защита OH-группы. Но в этом синтезе реакция Виттига успешно протекала даже

в присутствии карбоксильной группы просто при использовании избытка фосфониевого ильда. Мы обсудим способы защиты карбоксильной группы в гл. 25. В действительности карбоксилат-анион сам по себе является видом защитной группировки, так как при его образовании основной реактив Виттига теряет возможность отщеплять протон с образованием енолята.

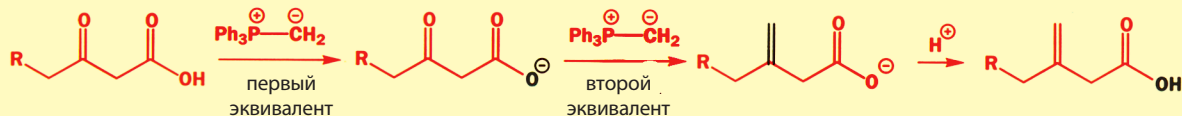
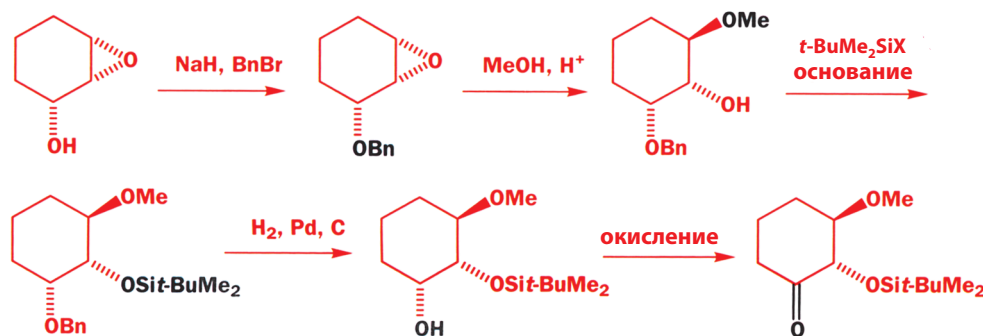


Таблица 24.2

Защитная группа	Строение	Что защищает	От чего защищает	Способ защиты	Снятие защиты
Ацеталь (диоксолан)		Кетоны, альдегиды	Нуклеофилы, основания		вода, H ⁺ кат.
Триалкилсилил (R ₃ Si, например TBDMS)		Спирты (любые OH-группы)	нуклеофилы, C ⁻ или N-основания	R ₃ SiCl, основание	H ⁺ , H ₂ O или F ⁻
Тetraгидропиранильная (THP)		Спирты (любые OH-группы)	Сильные основания	дигидропиран и кислота	H ⁺ , H ₂ O
Бензиловый эфир (OBn)		Спирты (любые OH-группы)	Практически от всего	NaH, BnBr	H ₂ , Pd/C или HBr
Метильный эфир (OMe)		Фенолы (ArOH)	Основания	NaH, MeI или (MeO) ₂ SO ₂	BBR ₃ , HBr, HI, Me ₃ SiI
Бензиламин (NBn)		Амины	Сильные основания	BnBr, K ₂ CO ₃	H ₂ , Pd

Мы рассмотрели защитные группы для C=O, OH- и NH-групп, которые повышают их устойчивость к кислотам, нуклеофилам и основаниям. Иногда необходима защита функциональных групп от окисления, и мы завершим наше введение в химию защитных групп еще одним примером. В синтезе бактериального продукта рапамицина нужно было превратить эпокиспирт

в кетон через последовательность реакций, включающую селективное окисление только одной из двух гидроксильных групп. Группа, которая должна окисляться, имеется в составе исходного соединения, так что ее можно сразу защитить. Защитная группа (Bn) должна быть устойчивой к действию кислот, поскольку следующая стадия – это раскрытие эпоксида метанолом, в ходе которого в составе молекулы появляется вторая гидроксильная группа. Эта вторая гидроксильная группа тоже затем требует защиты – для этого был выбран TBDMS, так как эта защитная группировка устойчива к гидрированию, которое снимает защиту с той гидроксильной группы, которую мы хотим окислить. На заключительной стадии окисление приводит к образованию кетона.



В данной главе мы обсуждали большинство стадий этой последовательности за исключением реакции раскрытия эпоксида, которая описана в гл. 17 и 18, и стадии окисления. Какой реагент необходимо выбрать химику для окисления спирта в кетон и почему? Теперь рассмотрим подробно окислительные реагенты.

Окислители

В начале данной главы мы подробно рассмотрели восстановительные реагенты и их характерную хемоселективность. Окислители не менее важны, и в гл. 23, посвященной реакции электрофильного присоединения к алкенам, мы говорили о том, что перкислоты являются реагентами окисления связи C=C – они образуют эпоксиды. Но перкислоты не реагируют со спиртами: они хемоселективно окисляют только связь C=C. Позднее в гл. 35 вы встретитесь с другими окислителями, такими как тетраоксид осмия (OsO_4) и озон (O_3), которые также хемоселективно реагируют только с π -связью C=C. В данном разделе мы сконцентрируем внимание только на окислителях, которые окисляют спирты и карбонильные соединения.

Наиболее общие методы окисления спиртов основаны на использовании металлов в высших степенях окисления, чаще всего хрома(VI) и марганца(VII). По механизму действия они очень похожи – оба реагируют через образование связи между гидроксильной группой и металлом. Иной класс окислителей, содержащих галоген, серу или азот в высших степенях окисления, мы рассмотрим относительно кратко.

► В гл. 37 (т. 3) вы узнаете, что перкислоты также реагируют с кетонами, но сейчас нет необходимости на этом останавливаться.

• Окислители

Хемоселективные по отношению к связям C=C*

Перкислоты (RCO_3H) (гл. 20)
Тetraоксид осмия (OsO_4) (гл. 35)
Озон (O_3) (гл. 35)

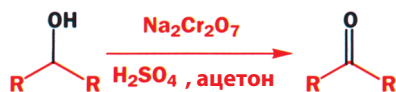
Хемоселективные по отношению к спиртам или карбонильным соединениям

Соединения Cr(VI)
Соединения Mn(VII)
Некоторые соединения, содержащие Hal, N или S в высших степенях окисления

* не рассматриваются в этой главе

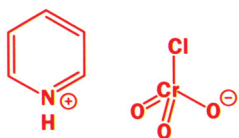
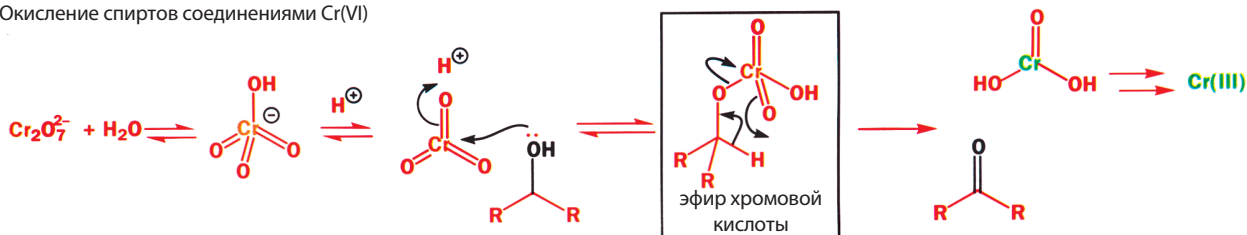
Окисление вторичных спиртов в кетоны

Рассмотрим сначала окисление вторичных спиртов в кетоны, поскольку в данном случае вряд ли возможно чрезмерное окисление. Для спиртов, не чувствительных к кислотам, хорошим методом является использование дихромата натрия в разбавленной серной кислоте. Этот раствор обычно прибавляют к раствору спирта в ацетоне; такая реакция называется **окисление по Джонсу**.



Реакция начинается с образования иона HCrO_4^- , содержащего Cr(VI) , из находящегося в растворе дихромат-иона. В присутствии кислоты он образует со спиртом эфир хромовой кислоты. Этот эфир (на схеме в рамке черного цвета) разлагается, элиминируя содержащую Cr(IV) частицу HCrO_3^- , которая впоследствии реагирует с частицей, содержащей Cr(VI) , образуя 2Cr(V) . Такая частица, содержащая Cr(V) , может таким же образом окислять спирты и при этом восстанавливается до Cr(III) (конечного металлсодержащего побочного продукта). Соединения Cr(VI) имеют оранжевую окраску, а соединения Cr(III) – зеленую, так что протекание реакции легко прослеживается по изменению цвета.

Окисление спиртов соединениями Cr(VI)



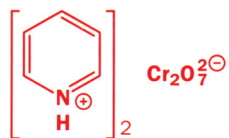
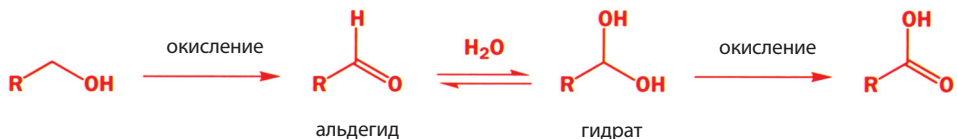
хлорхромат пиридиния

Хромовую кислоту лучше не применять, если необходимо окислить чувствительный к кислоте спирт. Лучшим реагентом при этом является хлорхромат пиридиния (PCC, pyridinium chlorochromate), который можно использовать в виде раствора в дихлорметане.

Окисление первичных спиртов в альдегиды

Метод, в котором в качестве растворителя используется вода, подобный окислению по Джонсу, не годится для окисления первичных спиртов в альдегиды, так как образующийся альдегид далее окисляется в кислоту через стадию образования гидрата. Окислитель реагирует с гидратом точно так же, как и со спиртом, и окисляет его в кислоту.

Дальнейшее окисление альдегида

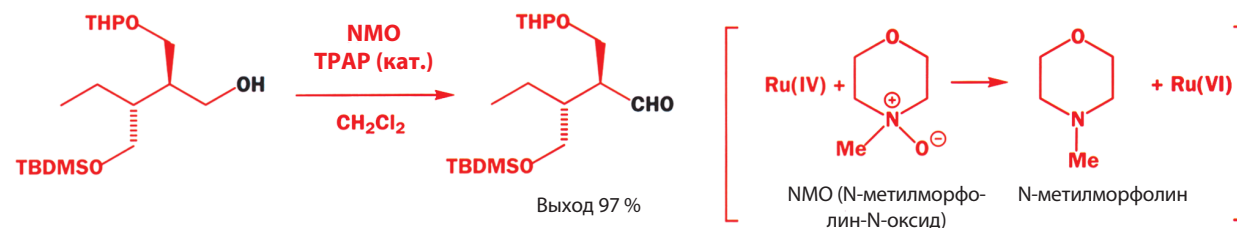


дихромат пиридиния (PDC)

Если удалить из реакционной системы воду, то задача решается, поэтому пригодным для окисления спиртов в альдегиды оказывается PCC в дихлорметане. Похожий реагент дихромат пиридиния (PDC, pyridinium dichromate) также используется для окисления в альдегиды.

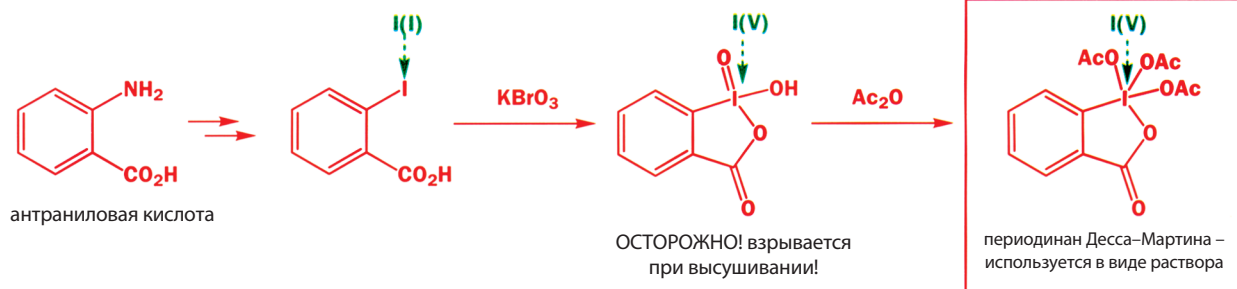
Существуют еще более мягкие окисляющие реагенты, которые находят все большее применение и используются для синтеза очень чувствительных альдегидов. Один из них – это перрутат тетра-*n*-пропиламмония (ТРАР, tetra-*n*-propylammonium perrutenate; произносится «ти-пап»).

ТРАР можно использовать в реакции в каталитических количествах, что позволяет избежать возникновения большого количества токсичного содержащего тяжелый металл побочного продукта, образующегося в случае большинства окислителей на основе соединений хрома. Стехиометрическим окислителем в этой реакции является *N*-метилморфолин-*N*-оксид (NMO), который восстанавливается в амин, окисляя рутений обратно в Ru(IV).

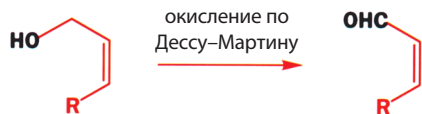


Отметим, что обе защитные группы, чувствительные к кислотам, выдерживают эти условия очень хорошо.

Другой важный современный реагент (открытый в 1983 г.) – **периодинан Десса–Мартина**. Это соединение иода можно получить из 2-иодбензойной кислоты, которая, в свою очередь, получается из антрилиновой кислоты через диазониевую соль, как было описано в гл. 23.



Этот реагент окисляет даже очень чувствительные спирты в карбонильные соединения; например, можно получить *цис*- α,β -ненасыщенные альдегиды из *цис*-аллиловых спиртов без изомеризации в *транс*-изомеры или образования других побочных продуктов.



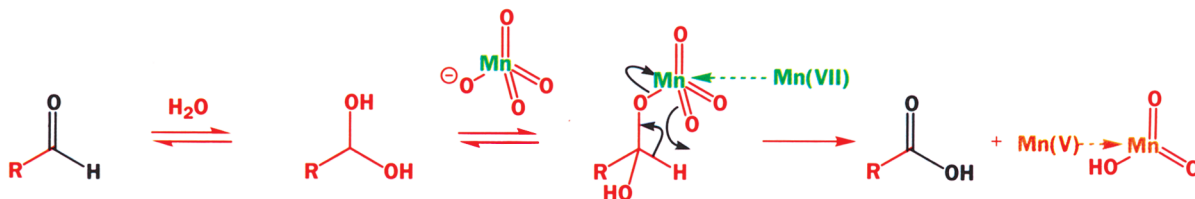
Мы подробно обсудим некоторые другие методы окисления в гл. 46 (т. 3), так как для понимания механизмов их действия требуются знания химии сераорганических соединения. Но мы вводим эти реакции в этой главе, поскольку они важны в синтезе. В **окислении по Сверну** в качестве окислителя используется сульфоксид [S(IV)]. Сульфоксид восстанавливается в сульфид, а спирт окисляется до альдегида.



Окисление первичных спиртов или альдегидов в карбоновые кислоты

Это чрезмерное окисление («переокисление»), которое мы пытались предотвратить при окислении спиртов в альдегиды. Лучше всего использовать для этого водный раствор Cr(VI) или Mn(VII). Кислый или основной раствор перманганата калия часто является наилучшим реагентом. При окислении спирта (и альдегида) в кислом растворе механизм очень похож на механизм окисления хромовой кислотой.

Окисление альдегида соединением Mn(VII)

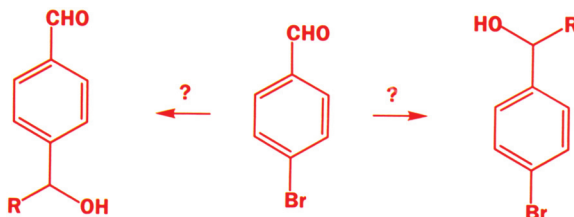


Заключение

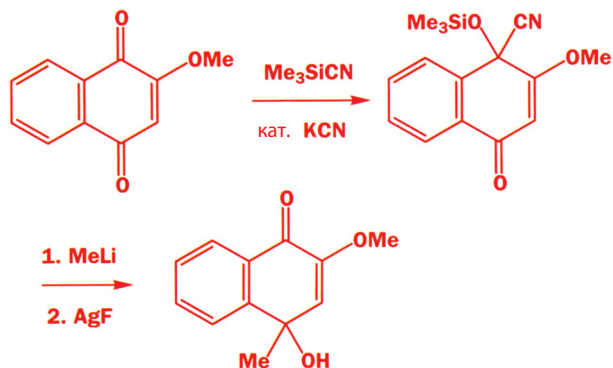
В гл. 25 мы рассмотрим, как принципы, которые мы обсуждали в данной главе, и реакции, которые вы встречали в предыдущих главах, могут быть использованы практически для получения полезных и интересных молекул. Мы рассмотрим синтез некоторых важных обнаруженных в природе молекул, таких как гормоны, выделенные из растений физиологически активные вещества, феромоны насекомых и других, которые Природа не создавала, но которые по той или иной причине необходимо было синтезировать человеку.

Задачи

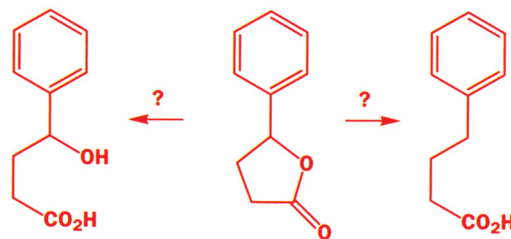
1. Как бы вы хемоселективно превратили приведенный ниже бромальдегид в два показанных продукта?



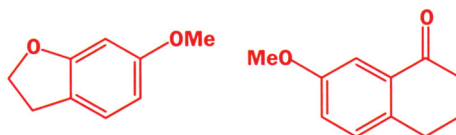
2. Объясните хемоселективность приведенных ниже реакций. Какова роль Me_3SiCN ?



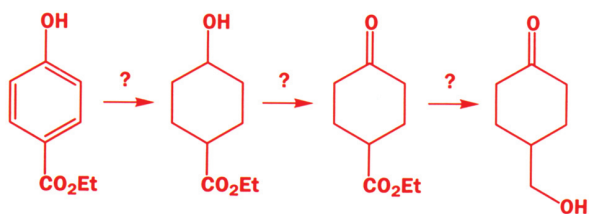
3. Как селективно превратить приведенный ниже лактон или в гидроксикислоту, или в нефункционализированную кислоту?



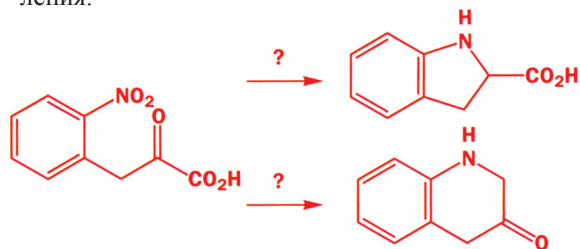
4. Какие продукты реакций образуются при восстановлении по Бёрчу следующих ароматических соединений:



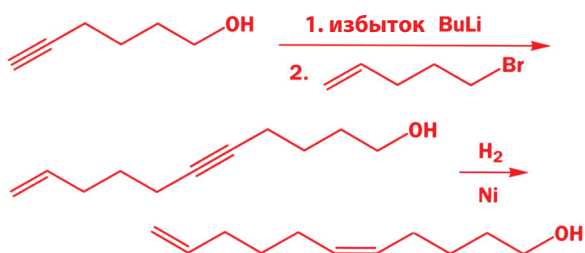
5. Как бы вы провели приведенные реакции? В некоторых случаях может потребоваться несколько стадий.



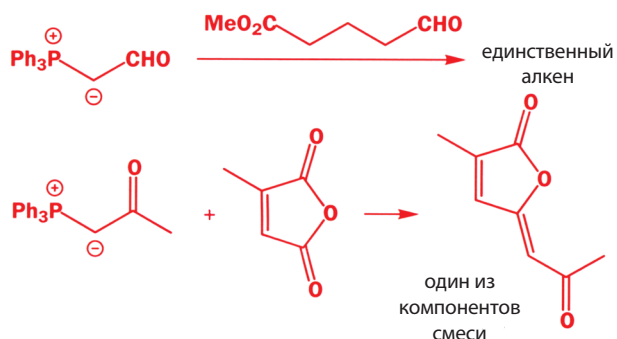
6. Как превратить приведенное ниже нитросоединение в два показанных продукта? Объясните порядок стадий и подробно рассмотрите стадии восстановления.



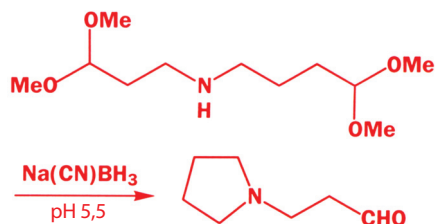
7. Какой тип селективности проявляется в следующих реакциях и как они протекают?



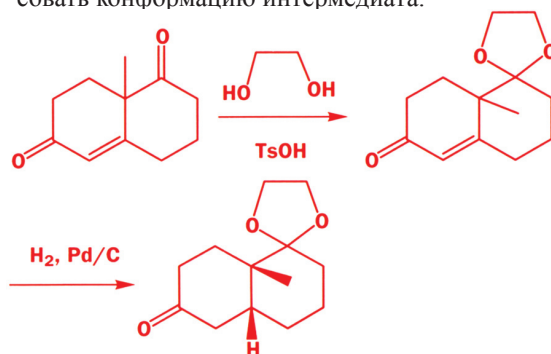
8. Две реакции Виттига (гл. 14), приведенные ниже, дают разные результаты: первая реакция приводит с высоким выходом к простому алкену (почему?). а вторая – к образованию смеси, из которой с трудом может быть выделен один из алкенов с низким выходом. Почему эти реакции так различаются?



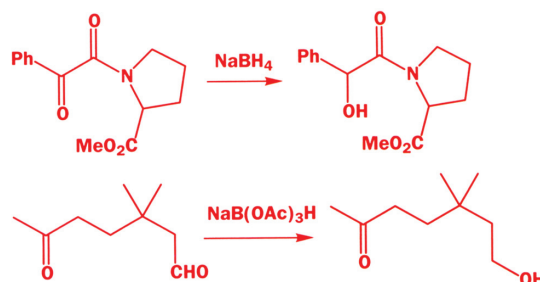
9. Почему при восстановительном аминировании образуется этот амин?



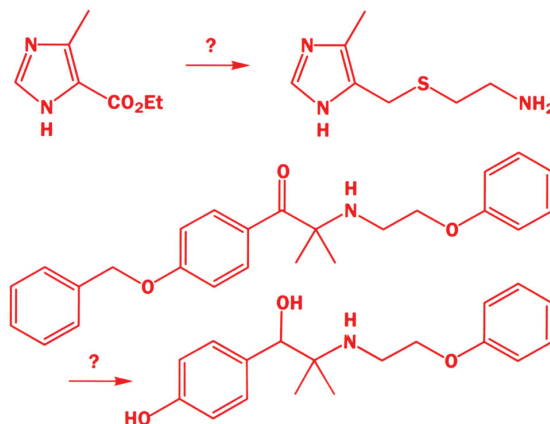
10. Рассмотрите хемоселективность первой реакции и стереоселективность второй. Необходимо нарисовать конформацию интермедиата.



11. Рассмотрите хемоселективность следующих реакций восстановления:



12. Как бы вы провели показанные превращения? Для каждой трансформации может понадобиться несколько стадий, и вы должны прокомментировать все хемоселективные стадии.



Возвращаясь к прочитанному

- Реакции присоединения и замещения у карбонильной группы (гл. 6, 12 и 14)
- Механизмы реакций и катализ (Гл. 13)
- Механизмы S_N1 и S_N2 (гл. 17)
- Электрофильное ароматическое замещение (гл. 22)
- Хемоселективность (гл. 24)
- Защитные группы (гл. 24)
- Окисление и восстановление (гл. 24)

Обсуждаемые проблемы

- Введение в синтетические методы
- Более подробно о стереоселективности
- Практическое применение реакций, рассмотренных во всех предыдущих главах
- Дальнейшее обсуждение защиты аминогрупп и карбоксильных групп
- Случаи, когда не нужны защитные группы
- Синтез пептидных гормонов
- Твердофазная химия

Заглядывая в перед

- Химия енолятов (гл. 26–29)
- Ретросинтетический анализ (гл. 30)
- Диастереоселективность (гл. 33–34)
- Синтез ароматических гетероциклов (гл. 43)
- Асимметрический синтез (гл. 45)
- Химия живого (гл. 49)
- Природные соединения (гл. 51)
- Органический синтез (гл. 53)

Введение

В гл. 24 были приведены примеры использования последовательностей реакций для конструирования более сложных органических молекул. Мы называем такие последовательности **синтезом**, и цель данной главы – показать, как реакции, которые вы изучили в первых 24 главах этой книги, могут быть использованы для получения молекул.

Для чего химики «делают» молекулы?

«Изготовление» молекул – основная цель работы химиков-синтетиков. Из более или менее случайных опытов, которые проводились в XIX в., синтез в течение XX столетия превратился в упорядоченное и имеющее хорошую теоретическую базу научное направление. Синтез теперь можно планировать (и в некоторых специальных случаях осуществлять) с использованием компьютеров. Но зачем это делают?

Исторически первой причиной была необходимость подтверждения структуры. Если вы получили соединение в результате использования последовательности известных реакций и понимаете, что происходит на каждой стадии, вы можете сравнить соединение известной структуры с тем, которое вы, скажем, выделили из растений, и структура которого неизвестна. Когда появились методы исследования структуры, подобные ЯМР, такой путь «встречного синтеза» стал применяться все реже и реже. Структуру стали устанавливать спектроскопически. Вместо этого химики начали конструировать молекулы, обладающие какими-нибудь необходимыми свойствами, например боевые отравляющие вещества, ароматизаторы или новые материалы. Многие лекарственные препараты являются продуктами «тонкого модифицирования» встречающихся в природе соединений. Таким путем химиками было получено огромное разнообразие соединений. Некоторые лекарства являются природными веществами, но доступны в количествах, слишком

малых для широкого использования. А химики могут получить их в количестве граммов, килограммов и даже тонн. В других случаях получение новых молекул необходимо для того, чтобы узнать больше о самих молекулах, если эти молекулы представляют особый теоретический интерес или проливают свет на механизм химической (или биохимической) реакции. Наконец, химики создают молекулы просто потому, что они (еще) не получены, но следует исследовать возможность их получения. Многие из великих достижений синтеза осуществлены в области получения природных соединений, и в настоящее время очень частым способом тестирования нового синтетического метода является выяснение вопроса, может ли он быть использован для получения природного соединения?

В данной главе мы подробно рассмотрим несколько синтезов важных молекул. Мы надеемся, что вы с благодарностью вспомните химические реакции, которые мы изучали в первых 24 главах и которые постоянно используются в химических и фармацевтических лабораториях и на заводах во всем мире для получения различных, возможно, необходимых для жизни соединений. Мы начнем с двух простых соединений, полученных из одного и того же исходного вещества – из толуола.

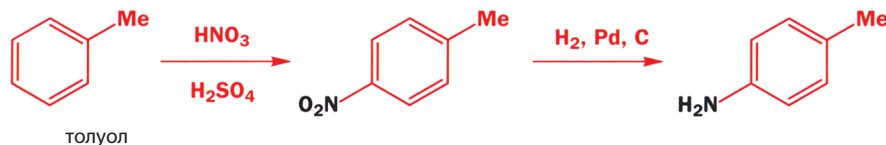
Бензокаин

Бензокаин используется как местное обезболивающее средство с широким спектром действия (см. ниже). Его получают из толуола в несколько стадий, используя очень простые реакции.

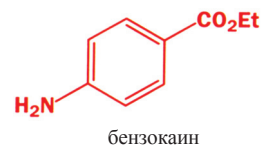
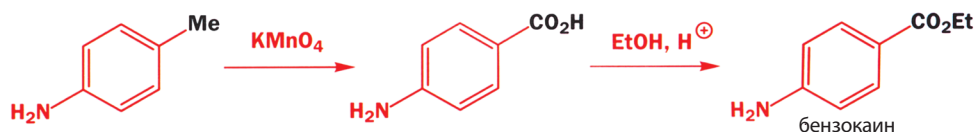
Применение бензокаина

Бензокаин используется в качестве компонента препарата, уменьшающего аппетит; как вяжущее средство; анальгетик; средство от ожогов и солнечных ожогов; в таблетках от кашля, каплях, противогеморроидальных мазях, суппозиториях, клизмах; зубных пастах, средствах от язвенных стоматитов, для лечения мозолей и нарывов, в мазях и спреях для обработки ран.

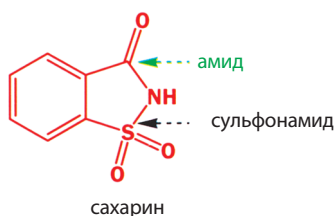
Первая – это одна из классических реакций химии ароматических соединений – нитрование толуола. Метильная группа направляет нитрование в *para*-положение, так что в результате заместители находятся в том же положении, как в бензокаине. Но атом азота имеет «неправильный» уровень окисления: необходимо восстановить нитрогруппу до NH_2 ; это может быть сделано каталитическим гидрированием (гл. 22 и 24).



Поскольку в бензокаине на месте метильной группы должна располагаться сложноэфирная, необходимо провести окисление, для этой цели используется KMnO_4 . Вспомните этот уже рассмотренный ранее способ окисления: KMnO_4 окисляет ароматические метильные группы (другими словами, метильные группы, непосредственно соединенные с бензольными кольцами) до карбоновых кислот. И, наконец, этерификация – нагревание с избытком этанола в присутствии кислоты – приводит к бензокаину.



► В данном случае нет необходимости получать ацилхлорид и затем проводить его реакцию со спиртом как по химическим, так и по экономическим причинам.



Некоторые из реакций, использованных в этом синтезе, обсуждались в гл. 22.

Детали этой реакции проанализированы в гл. 22.

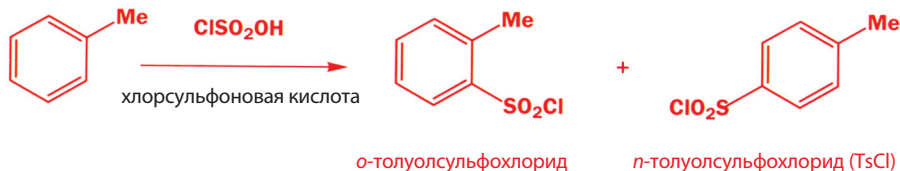


Отметим, что в данной схеме синтеза показаны исходные вещества, реагенты и продукты реакции, соединенные стрелками. Интермедиаты, которые образуются, но не выделяются, обычно изображаются в квадратных скобках. Реагенты, написанные над стрелками, вводятся в реакцию одновременно. Наиболее важный из них обычно изображается над стрелкой, а под ним может быть указан катализатор или растворитель, но это не обязательно. Условия и выходы могут быть указаны, если это важно или интересно. Механизмы на такой схеме обычно не изображаются, но, если необходимо объяснить необычную реакцию или селективность, механизм также может быть включен в схему.

Сахарин

Сахарин – широко известный искусственный подсластитель. Он был открыт в Университете Джона Хопкинса в 1879 г., когда еще не применялись защитные камеры с перчатками. Айра Ремсен (1846–1927) попросил научного сотрудника Константина Фальберга (1850–1910) окислить сульфонамид, который он получил. Фальберг сделал это и обнаружил, что пища, которую он ел вечером, имела сладкий вкус. Сахарин представляет собой циклический имид, в котором атом азота проацилирован с одной стороны сульфокислотой, а с другой – карбоновой кислотой.

Первая стадия синтеза сахарина – реакция электрофильного замещения, подобная первой стадии синтеза бензокаина, но теперь мы хотим получить *орто*-замещенный продукт. Обработка хлорсульфоновой кислотой приводит к смеси *орто*- и *пара*-замещенных продуктов, поскольку невозможно подобрать условия таким образом, чтобы полностью избежать образования *п*-толуолсульфохлорида). Однако побочным продуктом этой реакции является TsCl. Если раньше вас удивляло, что мы всегда используем для превращения OH-группы в хорошую уходящую группу TsCl, а не PhSO₂Cl, эта реакция объяснит вам причину.



Сульфохлорид далее реагирует с аммиаком, образуя сульфонамид. Отметим, что это соединение содержит ароматическую метильную группу, т. е. атом углерода с «неправильным» уровнем окисления, так что мы снова используем KMnO₄ для получения кислоты, а последующая реакция дегидратации приводит к сахарину.



Сальбутамол

Действие противоастматических препаратов состоит в расширении бронхов для увеличения потока проходящего через них воздуха. Действие препарата сальбутамола основано на имитации действия гормона адреналина (эпинефрина). Адреналин оказывает и другое действие, например увеличивает частоту сердечных сокращений, но химики фирмы Glaxo, разрабатывая противоастматические препараты, обнаружили, что введение в молекулу

адrenalин
 сальбутамол

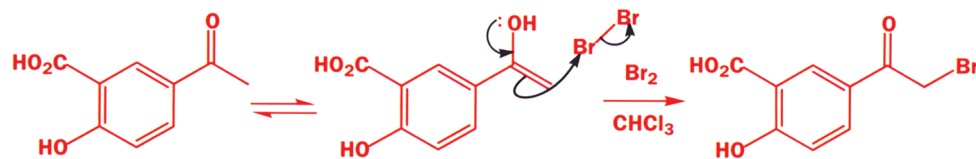
атому С. Ацилирование протекает в *para*-положение к электронодонорной алкоксигруппе и приводит к образованию кетона.

The diagram illustrates the synthesis of aspirin and the mechanism of its acylation. The top part shows the reaction of salicylic acid (салициловая кислота) with acetic anhydride (Ac_2O) and acid (H^+) to form aspirin (аспирин). Aspirin then reacts with aluminum chloride (AlCl_3) to form 4-acetoxybenzoic acid. The bottom part details the mechanism of the acylation of aspirin. It starts with aspirin reacting with AlCl_3 to form a complex where the carbonyl oxygen of the acetyl group is coordinated to the aluminum atom. This is followed by the formation of a sigma complex (Wheland intermediate) where the acetyl group is attached to the para position of the benzene ring. The final step shows the loss of a proton to restore aromaticity, yielding 4-acetoxybenzoic acid.

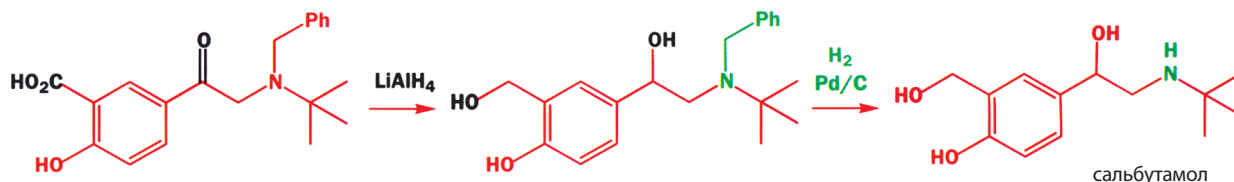
салициловая кислота $\xrightarrow{\text{Ac}_2\text{O}, \text{H}^+}$ аспирин $\xrightarrow{\text{AlCl}_3}$ 4-ацетоксибензойная кислота

аспирин $\xrightarrow{\text{AlCl}_3}$ 4-ацетоксибензойная кислота

Эта реакция имеет другое название – **перегруппировка Фриса**.

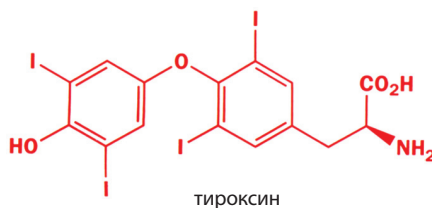


LiAlH_4 – идеальный реагент для восстановления как карбоксильной, так и кетогруппы, поскольку он позволяет осуществить восстановление обеих этих групп в одну стадию. Другой реакцией восстановления является гидрогенолиз бензильной группы, для которого необходимо каталитическое гидрирование.

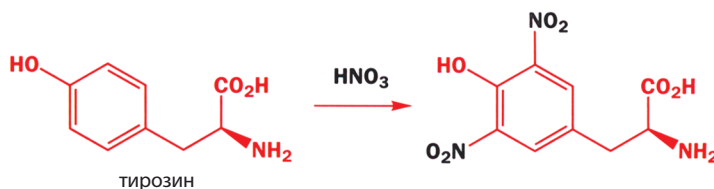


Тироксин

Сальбутамол действует, имитируя действие гормона, а тироксин представляет собой гормон. Это один из гормонов, контролирующих скорость метаболизма в организме человека. Недостаток тироксина (или даже иода, необходимого для его синтеза) приводит к гипотиреозу, или базедовой болезни. Описанный ниже синтез используется в промышленном масштабе для производства синтетического тироксина (идентичного натуральному).



Тироксин имеет в своем составе два ароматических кольца, поэтому мы будем использовать известные нам реакции ароматических соединений из гл. 22 и 23. Кроме того, он представляет собой аминокислоту, и чтобы сделать синтез как можно более дешевым, химики фирмы Glaxo разработали метод, в котором в качестве исходного вещества используется аминокислота тирозин. Нитрование тирозина приводит к введению двух нитрогрупп в *орто*-положения к OH-группе в результате реакции электрофильного ароматического замещения (убедитесь, что вы понимаете механизм и селективность этой реакции!)

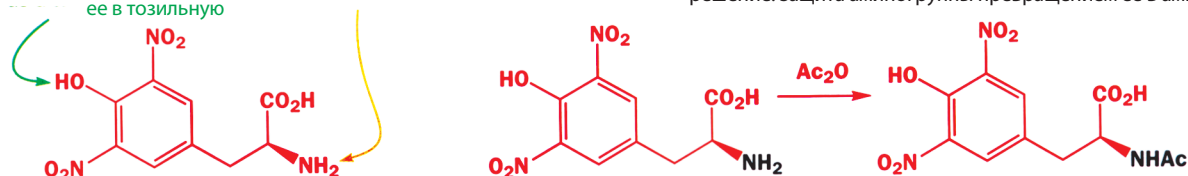


Эти нитрогруппы делают ароматическое кольцо электронодефицитным, и, следовательно, пригодным для реакции нуклеофильного ароматического замещения, которая приводит к появлению в составе молекулы второго ароматического цикла. Теперь необходимо заместить OH-группу, но OH^- – плохая уходящая группа, так что необходимо сначала превратить ее в тозилую. Трудности создает имеющаяся в исходном соединении свободная аминогруппа, поскольку мы не хотим, чтобы она реагировала с TsCl . Решение, которое можно предложить после изучения гл. 24, состоит в защите аминогруппы.

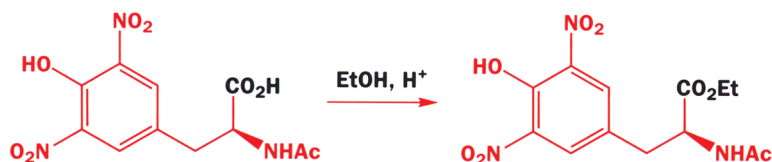
необходимо заместить эту
ОН-группу – возможно, превратив
ее в тозилую

но TsCl может также реагировать
с аминогруппой

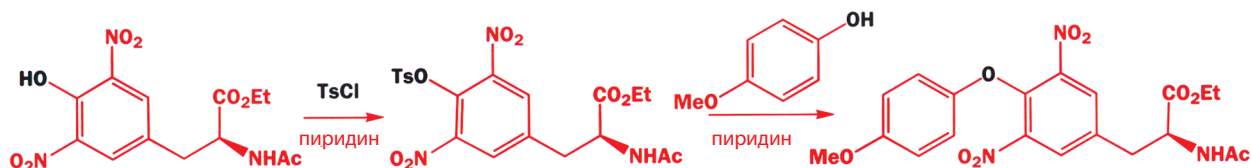
решение: защита аминогруппы превращением ее в амидную



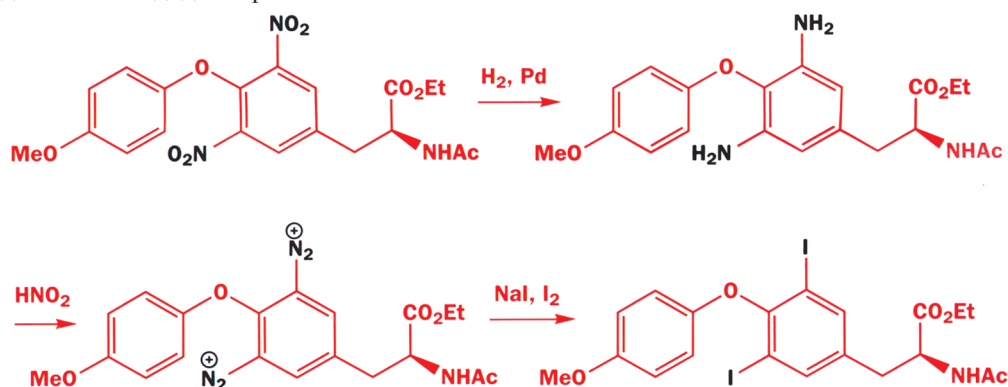
Мы еще не обсуждали методы защиты аминогруппы, что будет сделано позже в данной главе, но, поскольку проблемой здесь является нуклеофильность аминогруппы, можно использовать реакцию с ацилирующим агентом. Амид намного менее нуклеофил, чем амин, поскольку неподеленная электронная пара атома азота вовлечена в сопряжение с карбонильной группой. Такой метод был ранее использован (гл. 22) для уменьшения нуклеофильности ароматических аминов при проведении реакции бромирования. Карбоксильную группу также необходимо защитить, и для этого ее превращают в сложноэфирную группу.



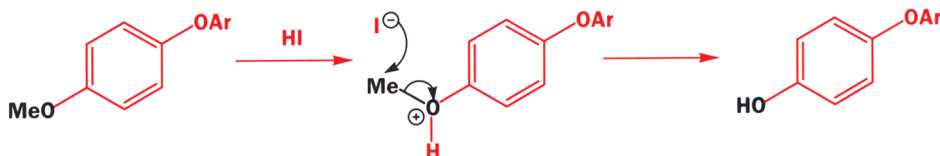
Далее в обычных условиях проводят тозилрование, за которым следует нуклеофильное ароматическое замещение (гл. 23). Уходящая группа находится в *орто*-положении к двум электроноакцепторным группам, так что расположение заместителей благоприятствует протеканию нуклеофильного ароматического замещения. Нуклеофилом является 4-метоксифенол, депротонированный пиридином.



Теперь необходимо заместить нитрогруппы на атомы иода. Вас не должно удивлять, что для этого их восстанавливают до аминогрупп гидрированием над палладием и затем диазотируют. Замещение N_2^+ на I^- происходит под действием иодида натрия.



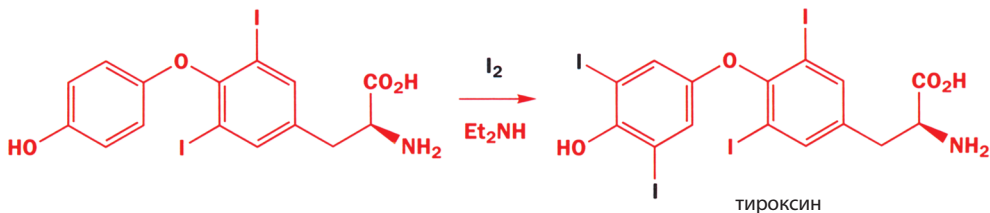
Метиловый эфир до сих пор использовался для защиты фенольной ОН-группы, которая должна присутствовать в целевой молекуле тироксина. Для снятия этой защиты используют метод, который мы встречали в гл. 24. Большинство простых эфиров очень трудно расщепить, но феноловые эфиры расщепить намного легче, поскольку фенолы являются хорошими уходящими группами. HI в AcOH протонирует атом кислорода, и атака сильного нуклеофила I⁻ на электрофильный Me приводит к отщеплению фенола.



Замечательно, что в этих условиях одновременно гидролизуются также амидная и сложноэфирная защитные группы, что очень удобно для промышленного осуществления процесса, где каждая дополнительная стадия нежелательна.



В заключение в молекулу тироксина вводят третий и четвертый атомы иода реакцией электрофильного замещения в цикле, изображенном на схеме слева. Эта реакция, аналогична использованной на первой стадии (нитрование). Отметим, что свободная группа О⁻ (фенол ионизируется действием Et₂NH) является более активирующей (электронодонорной), чем второй эфирный кислородный атом.



Описанный выше синтез показывает, насколько важны реакции электрофильного замещения в ароматических соединениях для промышленных процессов. Он включает четыре такие реакции, а также три реакции нуклеофильного ароматического замещения. Эти реакции были представлены в гл. 22 и 23.

Мускалюр – половой феромон домашней мухи

Многие насекомые привлекают особей противоположного пола, выделяя летучие органические соединения, называемые феромонами. Феромоны высокоспецифичны для каждого вида и позволяют остроумным способом контролировать численность паразитов. Для этого помещают хлопковую вату, пропитанную мужским феромоном, внутрь ловушки, и в нее собираются все женские особи. Поэтому следующее поколение насекомых не рождается. Для контроля численности насекомых с помощью феромона необходимо иметь методы синтеза этого соединения. В противном случае, чтобы получить хотя бы несколько миллиграммов феромона, пришлось бы обработать огромное число насекомых.

▶ Название мускалюр происходит от латинского названия домашней мухи *Musca*.

Рассмотрим два метода синтеза очень простого феромона одного из наиболее распространенных насекомых – домашней мухи. Этот феромон, называющийся мускалюром, представляет собой *Z*-алкен.



мускалюр, феромон домашней мухи

Один из подходов, использованный американскими химиками для получения мускалюра в начале 1970-х гг., был очень прост. Химики, предложившие его, заметили сходство между структурой мускалюра и структурой эруковой кислоты, которая в большом количестве содержится в рапсовом масле, и предложили получать мускалюр из этой кислоты. Сначала кислоту ввели в реакцию с двумя эквивалентами метиллития: первый эквивалент депротонирует кислоту с образованием литиевой соли, а второй – реагирует с карбоксилатом лития с образованием кетона.

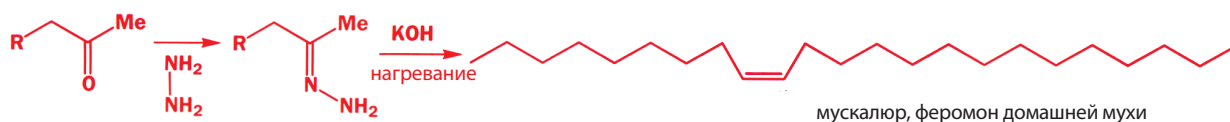
эруковая кислота – жирная кислота, выделенная из рапсового масла



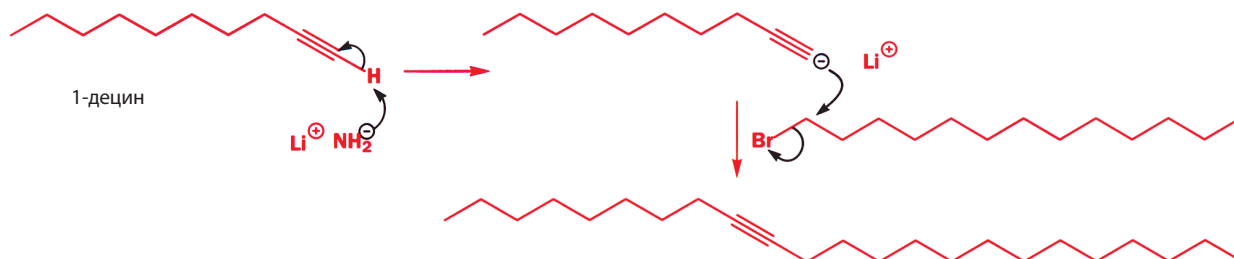
■ Вы встречали эту реакцию в гл. 12 (т. 1) как один из немногих способов присоединения нуклеофила к производным карбоновых кислот с образованием кетона.



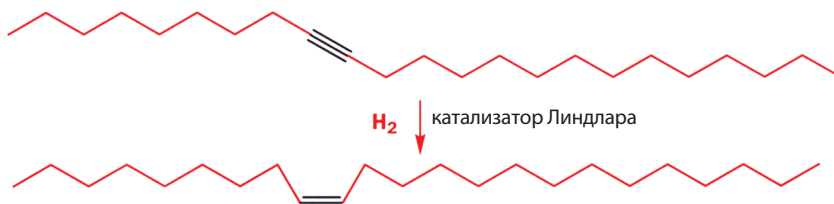
Следующей стадией является удаление кетонной функциональной группы. Вы встречались с некоторыми используемыми для этой цели методами в гл. 24. Здесь выбрана методика с получением гидразона и нагреванием его в присутствии основания. В результате получается мускалюр.



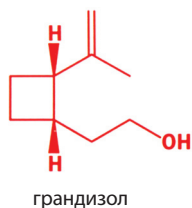
В 1977 г. русские химики получили это же соединение другим способом. Они получали *Z*-двойную связь гидрированием алкина на катализаторе Линдлара. Чтобы получить необходимый алкин, в качестве исходного соединения брали 1-децин, обрабатывали его LiNH_2 для удаления кислотного терминального протона и вводили анион в реакцию с *n*-алкилбромидом.



При перемешивании алкина с катализатором Линдлара в атмосфере водорода они получили мускалор.



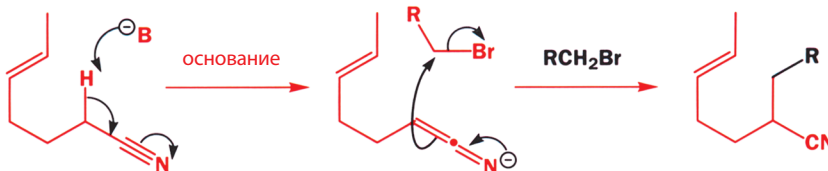
В гл. 24 вы видели, что катализатор Линдлара позволяет гидрировать тройные связи с образованием Z-алкена.



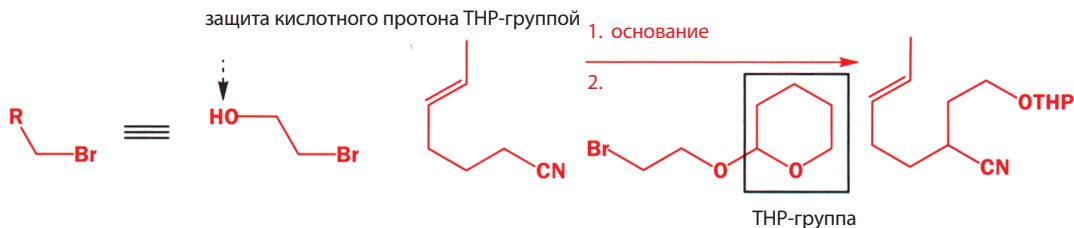
Грандизол – половой феромон самца хлопкового долгоносика

Домашние мухи вызывают раздражение, но не приносят большого вреда, тогда как хлопковый долгоносик является чрезвычайно опасным вредителем хлопковых плантаций, приводящим к значительным экономическим потерям. Феромон долгоносика называется грандизолом. Структура и синтез грандизола несколько сложнее, чем синтез мускалора, но все реакции, использованные в этом синтезе, вы уже встречали в первых 24 главах книги.

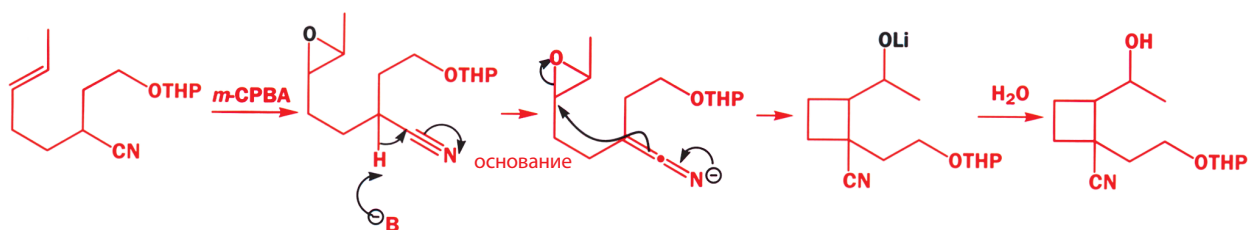
В гл. 21 было показано, что карбонильные соединения образуют еноляты при обработке основанием. На с. 111 вы узнали, что нитрилы могут реагировать с основанием аналогичным образом, и первой стадией синтеза грандизола является реакция «енолята» нитрила с электрофилом – алкилбромидом.



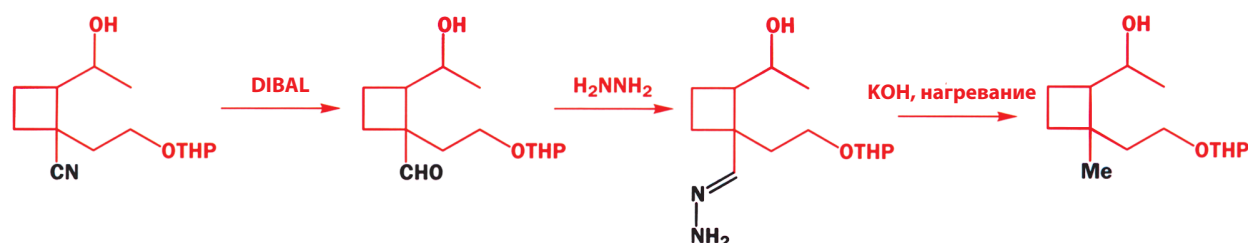
Электрофил должен содержать гидроксильную группу. Но в данном случае кислотный протон OH-группы может реагировать с основным енолятом, поэтому необходима защитная группа, и с этой целью здесь выбирают тетрагидропиранильную (THP). Поскольку сначала добавляется основание, а затем, когда основание прореагирует, алкилбромид, то в уравнении реакции рядом со стрелкой записано: 1. основание; 2. RCH_2Br .



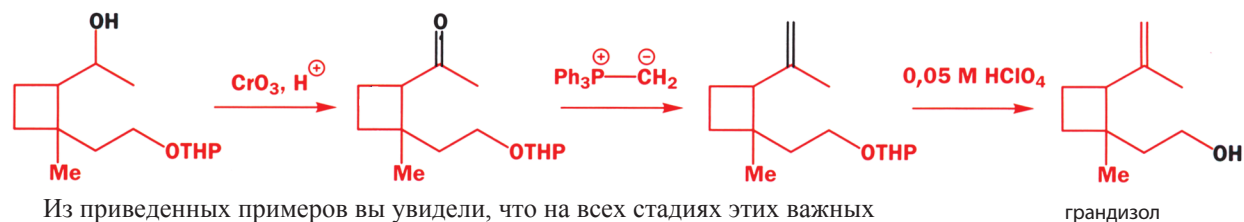
Далее двойная связь превращается в эпексид под действием *m*-CPBA. Эпексиды реагируют с нуклеофилами, что позволяет осуществить замыкание четырехчленного цикла грандизола: в соседнем с нитрильной группой положении молекулы имеется протон, который можно удалить действием основания, как это происходило на предыдущей стадии при образовании «енолята». Енолят реагирует с эпексидом, образуя четырехчленный цикл.



Итак, уже ясно видно сходство с целевой молекулой, грандизолом, но необходимо провести еще несколько стадий. Нитрильную группу необходимо полностью удалить – в гл. 24 мы приводили несколько способов удаления функциональных групп, и одним из них было восстановление альдегидов по Кижнеру–Вольфу. Альдегид получается при восстановлении нитрила диизобутиллаюмогидридом (DIBAL).



Теперь необходимо ввести двойную связь $C=C$ с использованием реакции Виттига. В реакции Виттига алкен получается из альдегида или кетона, причем связь $C=O$ превращается в связь $C=C$ (гл. 14). Из множества имеющихся методов окисления вторичных спиртов в кетоны (гл. 24) был выбран метод с использованием CrO_3 . В заключение необходимо удалить защитную группу. THP-Защищенный спирт является ацеталем, и THP-группа удаляется водной кислотой. В результате получается грандизол.



Из приведенных примеров вы увидели, что на всех стадиях этих важных синтезов использовались реакции, с которыми вы уже встречались. Искусство синтеза состоит в сочетании известных стадий в правильной последовательности. Пока мы не ставим перед вами задачу самостоятельно предложить эту последовательность (эта задача будет поставлена в гл. 30). На данном этапе просто посмотрите на эти синтезы и проверьте уже имеющиеся знания.

Синтез пептидов – химия карбонильных соединений в действии

В этом разделе главы мы подробно расскажем о синтезе только одного класса биологически важных молекул – пептидов. Для начала рассмотрим защитные группы для двух важнейших функциональных групп: аминной и карбоксильной. Возможность контролировать реакционную способность этих групп жизненно важна для направленного синтеза пептидов. Эта область химии получила значительное развитие, после того как в 1932 г. в синтетическую практику

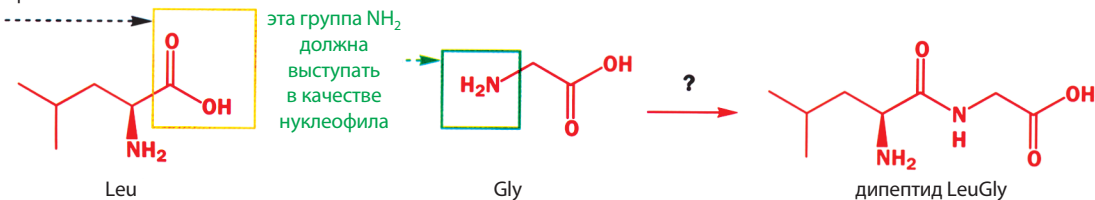
► На этом этапе мы также не предлагаем вам рассматривать стереохимию получаемых соединений. В действительности грандизол представляет собой чистый диастереомер и чистый энантиомер (см. т. 1, с. 43), а этот синтез приводит к рацемической смеси чистого диастереомера. Почему продукт рацемический, должно быть понятно для вас, поскольку вы уже изучили гл. 16 (т. 1); почему он образуется в виде чистого диастереомера, вы сможете объяснить после того, как прочтете гл. 33.

■ Названия, структуры и аббревиатуры природных аминокислот приведены в гл. 49 (т. 3).

была введена защитная группа Z или Cbz, благодаря чему сегодня компьютеры могут быть запрограммированы на автоматический синтез пептидов.

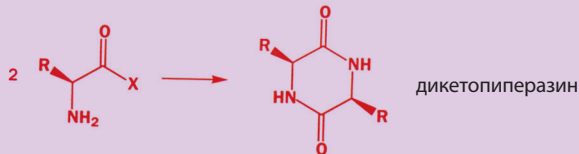
Начнем наше рассмотрение с того, как можно «заставить» две аминокислоты реагировать друг с другом, чтобы получить дипептид. В качестве примера рассмотрим получение дипептида из лейцина и глицина. Если мы хотим, чтобы NH_2 -группа лейцина реагировала с CO_2H -группой глицина, то прежде всего мы должны активировать карбоксильную группу по отношению к нуклеофильному замещению – например, путем получения ацилхлорида или особенно реакционноспособного эфира.

эту группу CO_2H нужно активировать, чтобы сделать ее электрофильной

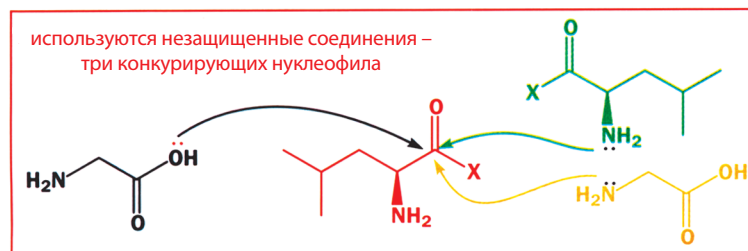


В действительности ацилхлориды относительно редко используются в пептидном синтезе из-за возможного протекания нежелательных побочных реакций, в том числе рацемизации и димеризации с образованием побочного продукта, называемого дикетопиперазином. Мы будем изображать нашу активированную кислоту формулой RCOX , где X – некая хорошая уходящая группа, например фенольная.

дикетопиперазины – нежелательные побочные продукты пептидного синтеза



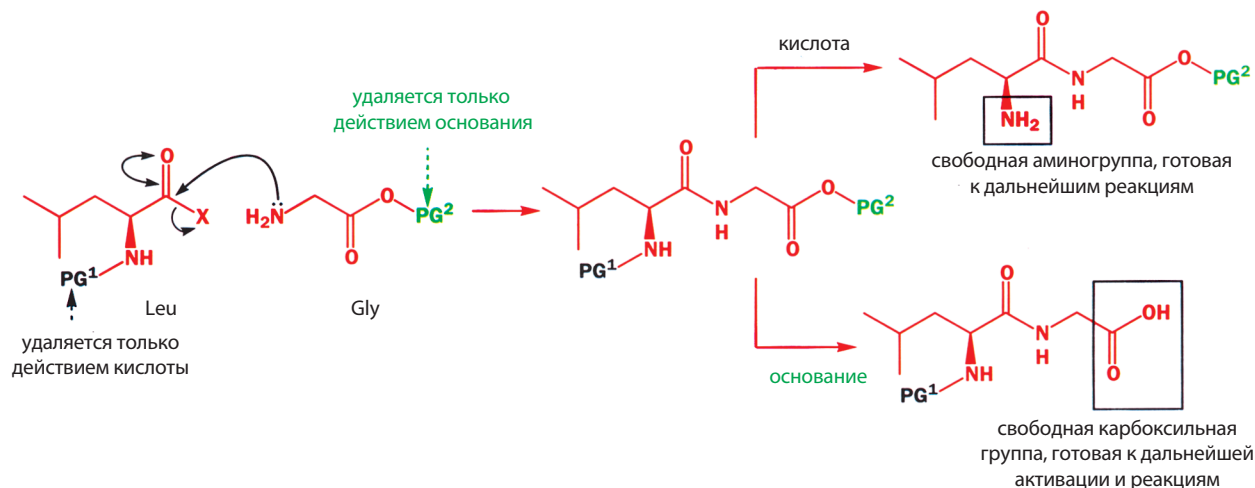
Основной проблемой такого синтеза является наличие другой свободной карбоксильной группы, которая может реагировать с группой COX с образованием ангидрида, и двух различных свободных аминогрупп, каждая из которых также может вступать в реакцию, образуя как LeuLeu (который мы не хотим получить), так и LeuGly (который хотим получить).



По этой причине нам необходимо защитить как аминогруппу лейцина, так и карбоксильную группу глицина. Какой тип защитных групп необходимо для этого выбрать? Мы должны будем затем иметь возможность удалить обе защитные группы, поэтому нельзя использовать, скажем, амидную группировку для защиты, так как возникнут большие трудности при гидролизе амида в присутствии амидной связи, которую мы пытаемся создать. В идеале мы хотели бы, чтобы не только защитные группы удалялись в мягких условиях, в которых не разрушалась бы остальная часть молекулы, но и чтобы мы

могли удалять две различные защитные группы (при NH_2 и CO_2H -группе) в различных условиях. Тогда мы получим возможность модифицировать любой желаемый конец дипептида.

Хорошим выбором этой пары «различных условий» может быть кислотный или основной гидролиз, поскольку мы могли бы тогда защитить NH_2 -группу защитной группировкой, удаляемой только действием кислоты, а CO_2H -группу – защитной группировкой, удаляемой только действием основания.



Защитная группа Cbz – окситоцин

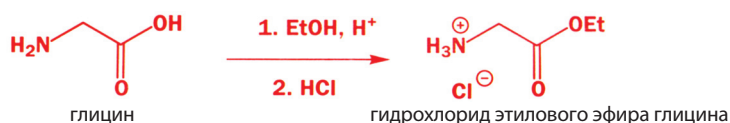
Мы привели дипептид LeuGly в качестве примера, поскольку он образует C-конец пептидного гормона окситоцина.



Синтетические гормоны

Окситоцин – это гормон, контролирующий начало родовых схваток и выделение молока у женщин. Он был первым пептидным гормоном, синтезированным в 1953 г., и синтетическая версия этого гормона, синтоцинон (идентичный, конечно, «натуральному» гормону, выделенному из человеческой плаценты, хотя, вероятно, более чистый), используется в современном акушерстве для стимулирования родовых схваток. Другие пептидные гормоны подобной структуры также были синтезированы в лабораториях, и мы далее кратко рассмотрим еще один из них, гастрин.

Первая стадия синтеза окситоцина – связывание глицина (через его аминогруппу) с лейцином. Вот как это сделали Дю Виньо и Боданский. Прежде всего, карбоксильная группа глицина была защищена образованием этилового эфира. Получение эфира – обычный способ предотвратить реакции группы CO_2H в качестве как кислоты, так и нуклеофила. Однако метиловый и этиловый эфиры могут далее создать трудности в синтезе, поскольку такие сложноэфирные группы все еще способны реагировать с нуклеофилами, подобными аминам. Этиловые эфиры аминокислот, следовательно, пригодны только в том случае, если NH_2 -группа тоже защищена. Этиловый эфир глицина можно использовать в виде гидрохлорида: при этом NH_2 -группа оказывается «защищенной» в виде NH_3^+ .



► **С-Конец** означает конец молекулы пептида, который содержит терминальную CO_2H группу. Другой конец, несущий NH_2 -группу, называется **N-концом**. Договоримся изображать в схемах реакций N-конец слева, а C-конец – справа. Структура окситоцина представлена здесь с использованием трехбуквенных кодов аминокислот – их полный список см. в гл. 49 (т. 3).

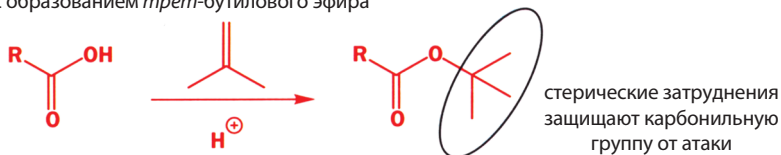
■ Дю Виньо получил Нобелевскую премию по химии в 1955 г. за работы по синтезу пептидов.

■ Задача 5 в гл. 12 (т. 1) поможет вам понять это.

Этот метод предпочтителен в данном случае по сравнению с обычным методом получения сложных эфиров, поскольку стерические затруднения делают реакцию с *трет*-бутанолом очень медленной.

Если бы Дю Виньо и Богданский хотели иметь защищенную карбоксильную группу, которая была бы более устойчива к атаке нуклеофилов, то они могли бы получить *трет*-бутиловый эфир обработкой изобутином в присутствии серной кислоты.

защита с образованием *трет*-бутилового эфира



Стерические затруднения означают, что *трет*-бутиловый эфир устойчив к нуклеофильной атаке по карбонильной группе, в том числе к гидролизу в основных условиях (нуклеофильной атаке OH^-). Но он относительно легко гидролизуется в кислотах, поскольку гидролиз *трет*-бутиловых эфиров в кислотах идет по другому механизму: он не включает нуклеофильную атаку по карбонильной группе, а протекает как $\text{S}_{\text{N}}1$ -реакция по *трет*-бутильной группе (гл. 17, т. 1).

Гидролиз *трет*-бутиловых эфиров в кислотах

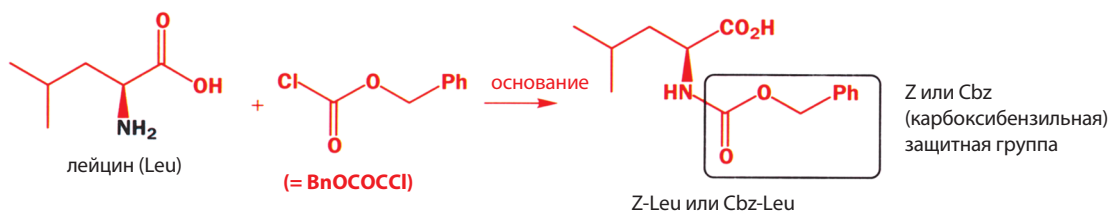
связь *т*-Bu–O разрывается в ходе $\text{S}_{\text{N}}1$ -реакции (ср. с гидролизом простых эфиров)



Мы можем теперь расширить нашу таблицу защитных групп, начатую в гл. 24, включив в нее строку для *трет*-бутилового эфира (см. табл. 25.1).

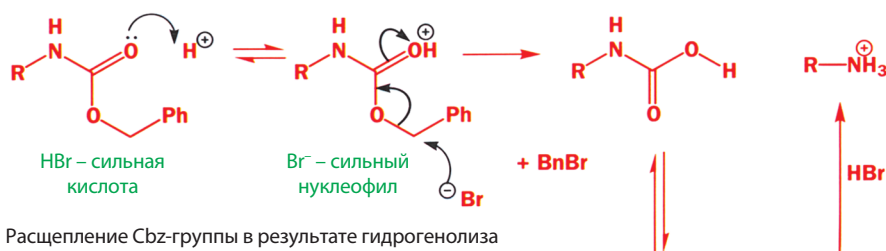
Защитная группа	Строение	Что защищает	От чего защищает	Способ введения защиты	Снятие защиты
<i>трет</i> -Бутиловый эфир ($\text{CO}_2\text{Bu-t}$)		Карбоновые кислоты (RCO_2H)	Основания, нуклеофилы	Изобутен, H^+	H_3O^+

Кроме того, была необходима группа, которая могла бы позднее реагировать с амиаком с образованием амидной связи, присутствующей в молекуле окситоцина. Эта группа также должна быть устойчива в мягких кислотах, поэтому они выбрали этиловый эфир. В лейциновом остатке необходимо иметь NH_2 -группу, защищенную устойчивой к действию оснований группой, поскольку основание требовалось для превращения в свободную NH_2 -группу гидрохлорида глицина. В реальном синтезе была использована одна из наиболее важных защитных групп для аминогруппы, имеющая неинформативное название «**Z-группа**» (также иногда называемая **Cbz** или карбоксибензильной) (см. табл. 25.1). Cbz(Z)-Группа вводится обработкой бензилхлорформиатом (BnOCOCCl) в присутствии слабого основания.

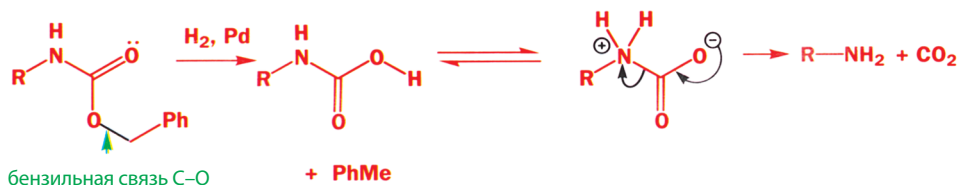


Cbz-Защищенные амины ведут себя подобно амидам: они более не являются нуклеофильными, поскольку неподеленная пара электронов атома азота сопряжена с карбонильной группой. Они устойчивы как к водным кислотам, так и к водным основаниям, но, используя аналогию, введенную в гл. 24, имеют «ахиллесову пятю» или предохранительный клапан – фрагмент бензильного эфира. Cbz-Группа удаляется в тех же условиях, которые мы использовали для расщепления бензильных эфиров в гл. 24: обработкой HBr или при гидрогенолизе.

Расщепление Cbz-группы в HBr/AcOH



Расщепление Cbz-группы в результате гидрогенолиза



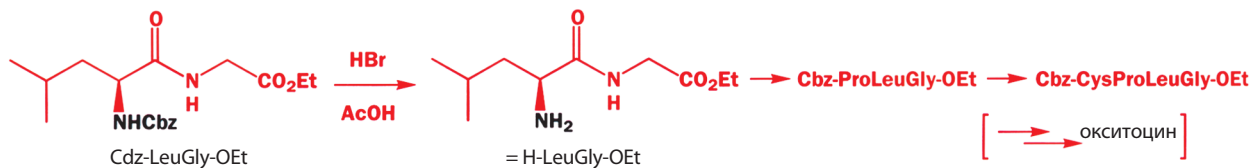
Вы можете увидеть различие между буквой Z, обозначающей защитную группу, и буквой Z, обозначающей стереохимию алкенов; последнее обозначение пишется курсивом. Тем не менее будет меньше путаницы, если использовать обозначение Cbz для защитной группы, а Z – для обозначения конфигурации алкена.

Защитная группа	Строение	Что защищает	От чего защищает	Способ введения защиты	Снятие защиты
Cbz (Z) (OCOBn)		Амины	Электрофилы	BnOCOCl, основание	HBr, AcOH или H ₂ , Pd

Cbz-Защищенный лейцин затем необходимо активировать для последующей реакции с глицином. Получение ацилхлорида нежелательно, так как он неустойчив. Поэтому в качестве общей альтернативы в химии пептидов используется получение *p*-нитрофенилового или 2,4,6-трихлорфенилового эфира. Фенолят, особенно содержащий электроноакцепторные заместители, является хорошей уходящей группой, и *para*-нитрофениловый эфир Cbz-лейцина реагирует с гидрохлоридом этилового эфира глицина в присутствии слабого основания (триэтиламина, который высвобождает NH₂-группу глицина). Отметим хемоселективность этой стадии: NH₂-группа глицина реагирует только с одной из трех карбонильных групп, наиболее электрофильной, т. е. с той, при которой находится наилучшая уходящая группа.



Итак, дипептид получен, но все еще защищен. Снятие защиты (HBr/AcOH) приводит к гидробромиду этилового эфира LeuGly, который может использоваться в последующих реакциях. Оставшаяся часть пептида строилась в основном по тому же пути – каждая аминокислота вводилась в реакцию в виде Cbz-защищенного *n*-нитрофенилового эфира, после чего защитная группировка удалялась, и молекула тем самым подготавливалась к присоединению следующего аминокислотного фрагмента до тех пор, пока не были введены все девять аминокислотных остатков, входящих в состав окситоцина.



Защитная группа *t*-Boc – гастрин и аспартам

$\text{H}_2\text{N-Tyr-Met-Asp-Phe-CONH}_2$

C-концевой тетрапептид гастрина

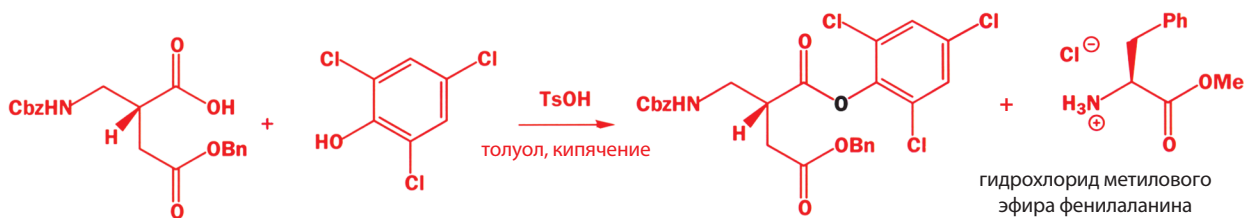
Гастрин – гормон, который вырабатывается в желудке и контролирует процесс пищеварения. Последние работы по исследованию гормонов показали, что только четыре C-концевые аминокислоты пептида необходимы для того, чтобы он проявлял физиологическую активность.

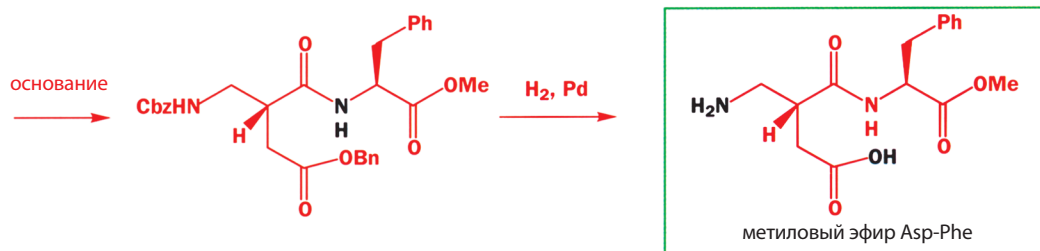
Синтез начинается с соединения двух аминокислот: аспарагиновой кислоты и фенилаланина. Как вы уже догадались, карбоксильную группу фенилаланина защищают на этот раз образованием метилового эфира, а NH_2 -группу аспарагиновой кислоты – образованием Cbz-производного. Так как аспарагиновая кислота содержит две карбоксильные группы, одна из них также должна быть защищена. Для этого был использован следующий метод: сначала вводится Cbz-группа, а затем обе карбоксильные группы защищаются образованием бензиловых эфиров. Далее проводится гидролиз только одной из бензилоксигрупп. Удивительно, что возможен такой хемоселективный гидролиз, и это действительно было трудно предвидеть без проведения лабораторных исследований.



Здесь снова обратите внимание на хемоселективность! NH_2 -Группа фенилаланина атакует только одну из четырех возможных карбонильных групп.

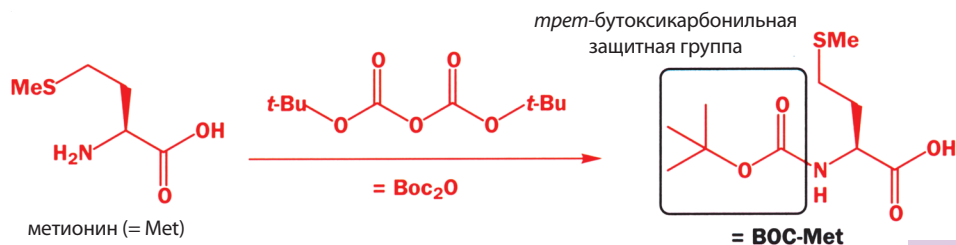
Защищенная кислота активируется образованием 2,4,6-трихлорфенилового эфира, после чего она подготовлена для проведения реакции с метиловым эфиром фенилаланина в основной среде. Теперь вы видите, почему для защиты карбоксильной группы в боковой цепи аспарагиновой кислоты была выбрана бензильная группа, – это позволяет использовать реакцию гидрогенолиза для одновременного отщепления как Cbz-группы, так и для расщепления бензилового эфира.



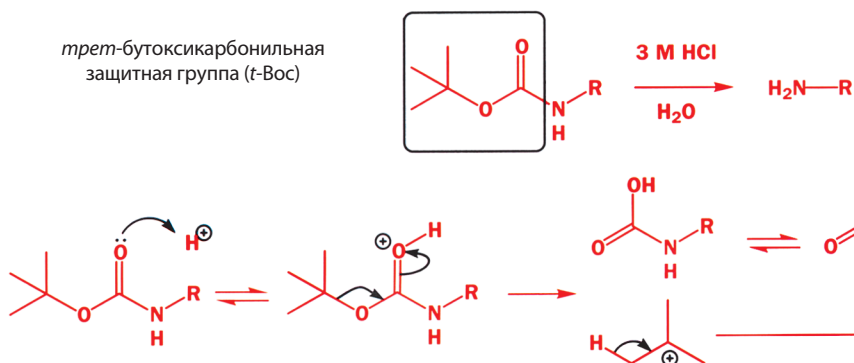


При разработке синтеза этого тетрапептида в лабораториях американской фармацевтической компании Searle было сделано важное открытие. Метилловый эфир Asp-Phe, как было случайно обнаружено, имеет исключительно сладкий вкус: примерно в 200 раз слаще сахарозы. В настоящее время этот дипептид используется в качестве подсластителя (аспартам, торговое название нутрасвит).

Следующая аминокислота, входящая в состав пептида, – метионин, и для ее введения, конечно, тоже необходима защита N-конца и активация C-конца. Для защиты аминогруппы на этот раз используется другая группировка – это, по-прежнему, карбамат, но не Cbz, а *t*-Boc (также Boc, или BOC), что означает *трет*-бутоксикарбонильная (произносится «бок» или «ти-бок»).



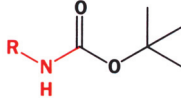
Подобно Cbz, защитная группа *t*-Boc представляет собой карбамат, но в отличие от Cbz ее можно удалить просто обработкой разбавленной водной кислотой. Так, при использовании 3 М HCl после протонирования атома кислорода происходит отщепление *трет*-бутильного катиона и декарбоксилирование.



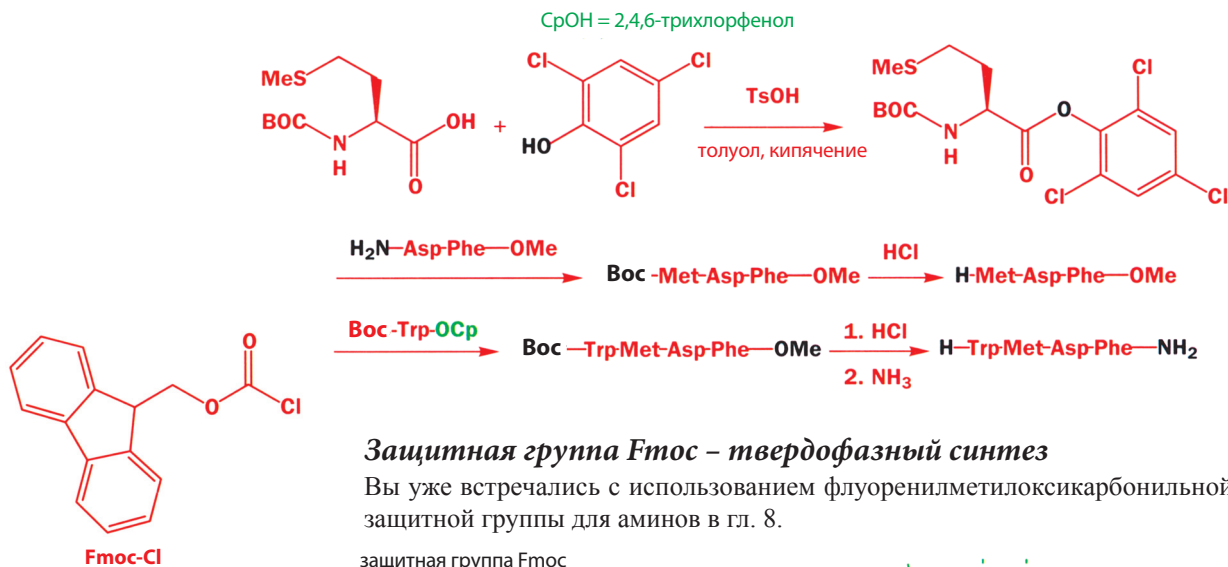
Механизм этого гидролиза сравним с механизмом катализируемого кислотой отщепления Cbz-группы, но помните, что здесь *трет*-бутильная группа отщепляется в одну стадию, протекающую по S_N1-механизму. Cbz-Группа отщепляется под действием сильного нуклеофила, Br[−], поскольку реакция происходит по S_N2-механизму.

Однако основание не может отщепить *t*-Boc-группу (карбонильная группа слишком затруднена стерически для атаки OH[−]), и поэтому *t*-Boc очень устойчива к щелочному гидролизу. Обычный путь получения карбаматов из аминов заключается в их реакции с карбамоилхлоридом – так обычно вводят Cbz-группу. К сожалению, *t*-BuOCOCл неустойчив, и мы должны использовать

какое-нибудь другое электрофильное производное; обычно это ангидрид Boc_2O (см. табл. 25.1).

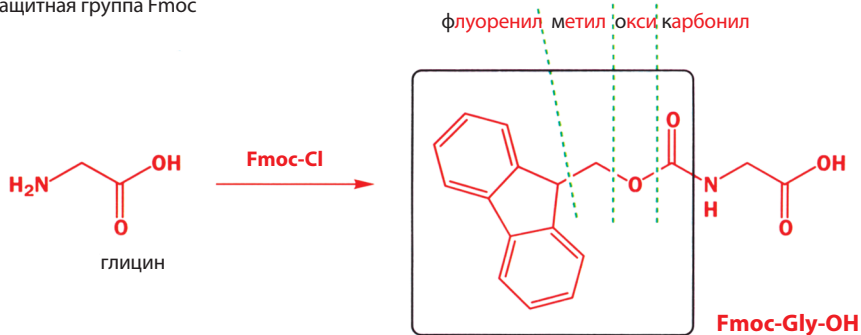
Защитная группа	Строение	Что защищает	От чего защищает	Введение защиты	Снятие защиты
<i>t</i> -Boc (OCOBu- <i>t</i>)		Амины	Электрофилы	$(t\text{-BuOCO})_2\text{O}$, основание	H^+ , H_2O

Вернемся теперь к синтезу тетрапептида. Метионин (Met) должен быть Boc-защищен, и его карбонильную группу нужно активировать для реакции. Здесь для этого использован 2,4,6-трихлорфениловый эфир (Cp). В таком виде он вводится в реакцию с Asp-Phe-OMe, с которого снята защита. Водная кислота удаляет Boc-группу, не гидролизуя при этом пептидные связи или сложноэфирную группу, и повторение этого цикла реакций с участием трихлорфенилового эфира Boc-защищенного триптофана (Boc-Trp-OCp) приводит к тетрапептиду.



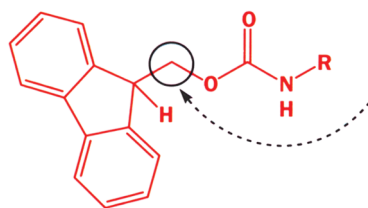
Вы уже встречались с использованием флуоренилметилоксикарбонильной защитной группы для аминов в гл. 8.

защитная группа Fmoc



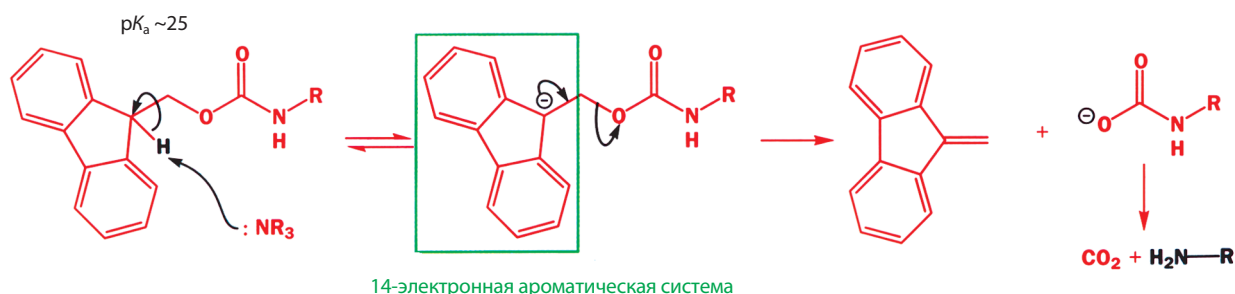
Она обозначается Fmoc и в некотором смысле является противоположной по отношению к *t*-Boc. Ее нельзя удалить посредством какой-либо реакции замещения, как мы делали это для Cbz или *t*-Boc. Такое замещение у углеродного атома, обведенного на приведенной далее схеме кругом, не будет протекать

ни по S_N1 -, ни по S_N2 -механизму: он одновременно является и первичным, и пространственно затрудненным.



ни S_N1 -, ни S_N2 -реакции не протекают при этом атоме углерода: соединение устойчиво к действию кислот

Тогда где же «предохранительный клапан»? Защитная группа Fmoc содержит достаточно кислотный протон ($pK_a \sim 25$), выделенный на схеме черным цветом. Этот протон и является «ахиллесовой пятой»: обработка Fmoc-защищенного амина основанием отщепляет фульвен и высвобождает аминогруппу.



Теперь таблица защитных групп, которую мы постепенно дополняли в этой и предыдущей главах, завершена (табл. 25.1).

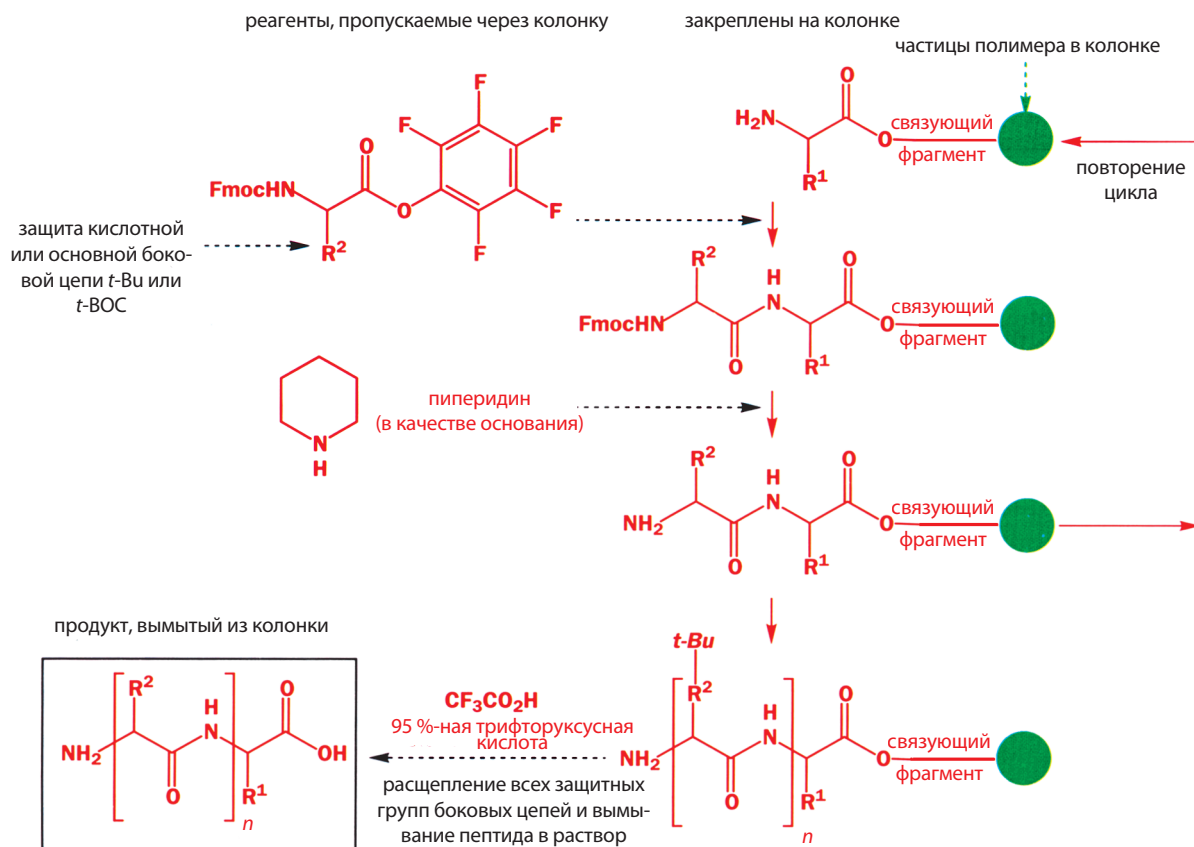
Таблица 25.1. Защитные группы

Защитная группа	Строение	Что защищает	От чего защищает	Введение защиты	Снятие защиты
Ацеталь (диоксолан)		Кетоны, альдегиды	Нуклеофилы, основания		Вода, кат. H^+
Триалкилсилильная (R_3Si -, например TBDMS)	$RO-SiMe_3$ $RO-SiMe_2Bu^t$	Спирты (любые OH-группы)	нуклеофилы, C-или N-содержащие основания	R_3SiCl , основание	H^+ , H_2O или F^-
Тетрагидропиранильная (THP)		Спирты (любые OH-группы)	Сильные основания	 дигидропиран и кислота	H^+ , H_2O
Бензиловый эфир (OBn)		Спирты (любые OH-группы)	Практически от всего	NaH , $BnBr$	H_2 , Pd/C или HBr
Метилловый эфир (ArOMe)		Фенолы (ArOH)	Основания	NaH , MeI или $(MeO)_2SO_2$	BBr_3 , HBr , HI , Me_3SiI
Бензиламин (NBn)		Амины	Сильные основания	$BnBr$, K_2CO_3	H_2 , Pd

Таблица 25.1 (окончание)

Cbz(Z) (OCOBn)		Амины	Электрофилы	BnOCOCI, основание	HBr, AcOH или H ₂ , Pd
<i>t</i> -Boc (OCOBu- <i>t</i>)		Амины	Электрофилы	(<i>t</i> -BuOCO) ₂ O, основание	H ⁺ , H ₂ O
Fmoc (флуоренилокси-карбонильная)	см. текст	Амины	Электрофилы	Fmoc-Cl	Основание, например амин
<i>tert</i> -Бутиловый эфир (CO ₂ Bu- <i>t</i>)		Карбоновые кислоты (RCO ₂ H)	Основания, нуклеофилы	Изобутен, H ⁺	H ₃ O ⁺

Синтез пептидов на твердом носителе, обычно или на полистироле (**метод Меррифида**), или на полиамиде (**метод Шеппарда**), исключительно важен, поскольку позволяет производить автоматический синтез пептидов. Ключевым моментом метода Шеппарда является использование Fmoc-защищенных аминокислотных остатков. Идея этого метода заключается в «привязывании» аминокислот их С-концом к поверхности полимера через карбаматные связывающие фрагменты, которые устойчивы к действию мягких кислот и оснований. Пептидная цепь затем строится с использованием тех методов, которые мы уже обсуждали, и, когда она готова, освобождается от связывающих фрагментов действием сильной кислоты.



Боковые цепи аминокислот в этом методе также защищают неустойчивыми к действию кислот группами (например, образованием *трет*-бутилового эфира или Boc), так что защита с них снимается только на заключительной стадии. Кислоты следовательно не могут быть использованы для защиты N-концов растущей цепи, и поэтому решением проблемы является использование Fmoc. Каждая аминокислота вводится в виде Fmoc-защищенного пентафторфенилового эфира (еще один пример электрофильно активированного электронодефицитного фенилового эфира), и затем Fmoc-группа отщепляется пиперидином, что делает строящийся пептид готовым для введения следующего аминокислотного фрагмента. Зеленые шарики на диаграмме представляют полистирольное или полиамидное звено, на каждом из которых располагается много связующих фрагментов и много растущих пептидных цепей.

Зафиксировав на колонке первую аминокислоту, последующие реагенты добавляют, просто пропуская их растворы через колонку. Любые избыточные количества реагентов или побочные продукты затем вымывают. На заключительной стадии продукт выделяют, пропуская через колонку раствор $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. Простота и надежность этого простого повторяющегося процесса (две стадии на цикл) позволяют осуществить автоматический пептидный синтез в лаборатории.

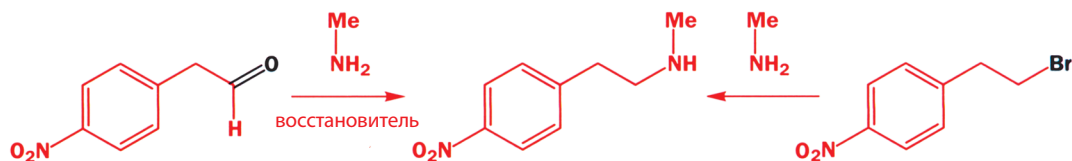
Синтез дофетилида – антиаритмического лекарственного препарата

Завершая эту главу, рассмотрим полный синтез одного из новых важных лекарственных препаратов. В настоящее время сердечная аритмия – одно из наиболее часто встречающихся заболеваний, которое лишает людей возможности вести нормальный образ жизни и часто вызывает смерть вследствие образования тромбов. Для лечения сердечной аритмии фирма Pfizer разработала новый лекарственный препарат дофетилид (тикозин). Его действие основано на блокировании выхода ионов калия из сердечной мышцы и задержки нерегулярных сердечных сокращений до наступления следующего нормального сердечного цикла.



Ниже мы не просто приведем реакции, при помощи которых удалось осуществить синтез дофетилида. Мы попробуем сами встать на место химиков, которые разрабатывали этот синтез, и постараемся увидеть, что привело их к выбору именно этих реакций. Прежде всего рассмотрим структуру целевой молекулы. Она содержит два сульфонамидных фрагмента, по одному на каждом конце. В начале этой главы при обсуждении получения сахараина мы уже видели, как можно синтезировать сульфонамид. Обычным способом является взаимодействие амина с сульфохлоридом. В этом случае необходимо провести реакцию метансульфохлорида (MeSO_2Cl или MsCl) с ароматическими аминами. Это хорошо известная реакция, и при ее осуществлении не должно возникнуть никаких проблем. Другие функциональные группы – третичная аминогруппа и алкилариловый эфир – не взаимодействуют друг с другом и не нуждаются в защите.

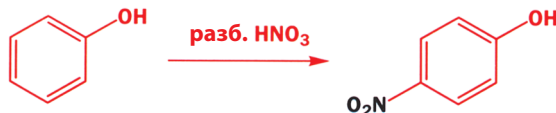
Необходимый амин можно получить восстановительным аминированием (гл. 24) или алкилированием с использованием в обоих случаях MeNH_2 в качестве нуклеофила и альдегида или алкилгалогенида в качестве электрофила.



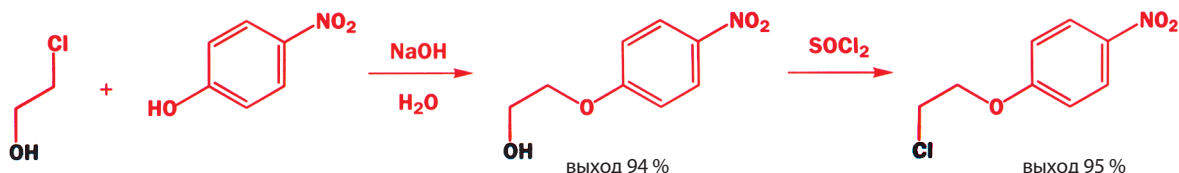
Теперь необходимо выбрать возможные исходные соединения с учетом того, какие из них доступны в готовом виде – это облегчит выполнение задачи. В данном примере оба необходимых нитросоединения легко получаются прямым нитрованием, так что они доступны в готовом виде.



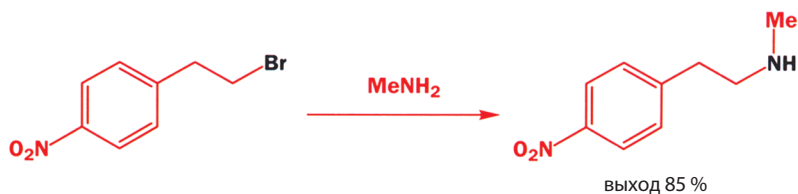
Только альдегид не является продажным реактивом, и следует учесть также, что окисление азотной кислотой может превратить альдегид в кислоту. Кроме того, более дешевым соединением является *p*-нитрофенол, который очень легко получить из фенола и разбавленной азотной кислоты (гл. 22).



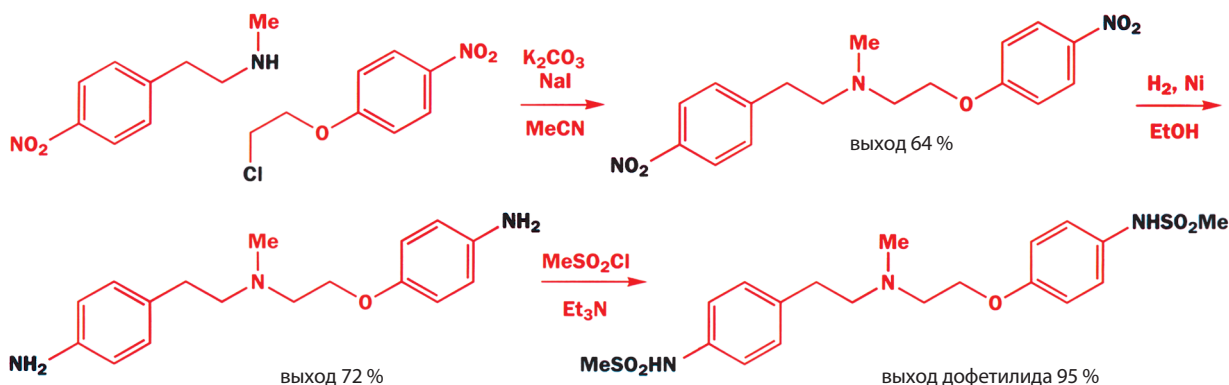
Из многих возможных подходов химики фирмы Pfizer выбрали способ, приведенный ниже на схеме. Вопрос об экономичности и доступности исходных соединений определялся более требованиями крупномасштабного производства, чем лабораторной практики. Последние стадии синтеза таковы, как мы и предполагали, но первая стадия синтеза несколько отлична. Был использован эфир, полученный из *p*-нитрофенола и 2-хлорэтанола. Он не относится к «стандартным» электрофильным реагентам, и его реакционная способность составляет предмет одной из задач в конце этой главы. Полученный спирт превращали в хлорид действием SOCl_2 по стандартной методике (гл. 17, т. 1). Выходы в этих реакциях великолепны, и это тоже важно для производства.



Амин получают простой реакцией алкилирования метиламина. Выбор основан главным образом на том, что алкилбромид дешев и выход в реакции хороший. Реальную проблему могло бы представлять последующее алкилирование продукта, но в промышленности для предотвращения этого используется большой избыток метиламина.



Теперь два фрагмента молекулы необходимо соединить, и эта последняя стадия соответствует намеченному нами ранее плану. Во всем синтезе наихудшей стадией является соединение вместе двух половин молекулы, но даже оно протекает с приемлемым выходом 64 %. Такой подход к проведению синтеза – сначала анализ проблемы, а затем предлагаемое решение – будет предметом обсуждения в гл. 30.



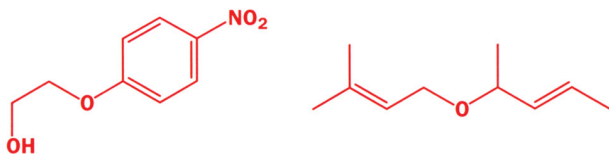
Это промышленный синтез нового важного соединения, и в нем используются только реакции, которые вы уже встречали в первых 24 главах книги. Хотя ежедневно проводятся новые сложные синтезы и в арсенал химии вводятся новые методы, основные типы органических реакций по-прежнему служат фундаментом, на котором базируются эти новейшие изобретения.

Дальнейшее обсуждение

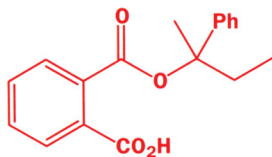
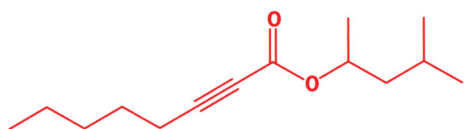
До настоящего момента большинство реакций, представленных в данной книге, были реакциями образования связей C–O, C–N и C–Hal, и только некоторые из них (Виттига, Фриделя–Крафтса и реакции цианидов и алкинов) приводили к образованию новых связей C–C. Все это сильно ограничивало наши возможности при проведении синтезов. В данной главе мы хотели установить общие идеи проведения синтеза, прежде чем мы перейдем к более сложной химии. Следующие четыре главы (гл. 26–29) посвящены основным реакциям образования связей C–C – химии енолов и енолятов. Вы уже встречали эти ценные интермедиаты в гл. 21, но теперь мы будем рассматривать реакции их алкилирования и ацилирования, а также реакции их присоединения к альдегидам и кетонам и реакции их сопряженного присоединения к ненасыщенным карбонильным соединениям. Затем в гл. 30 мы вернемся к более общему обсуждению темы синтеза и рассмотрим новый подход к его проведению.

Задачи

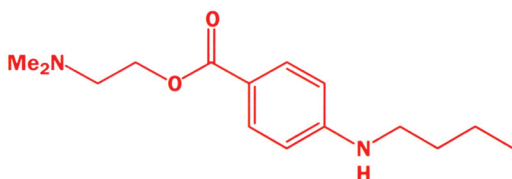
1. Предложите два различных метода синтеза следующих эфиров и укажите, какой из них предпочтительнее (и почему!):



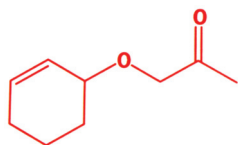
2. Предложите схему синтеза приведенных ниже эфиров. Исходные соединения, возможно, также необходимо синтезировать.



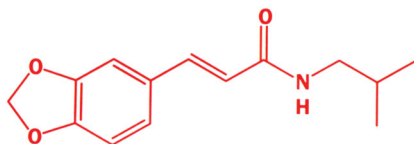
3. Предложите схему синтеза этого местного обезболивающего препарата



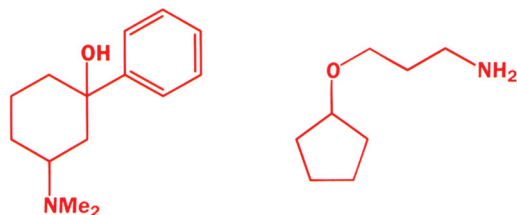
4. Предложите схему получения приведенного ниже соединения. Какую проблему селективности необходимо решить?



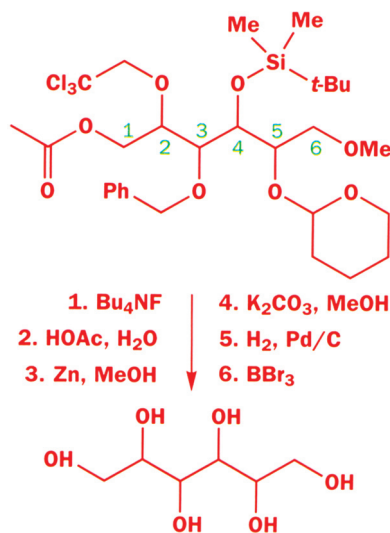
5. Предложите схему получения приведенного ниже соединения. Объясните ваш выбор методик и реагентов.



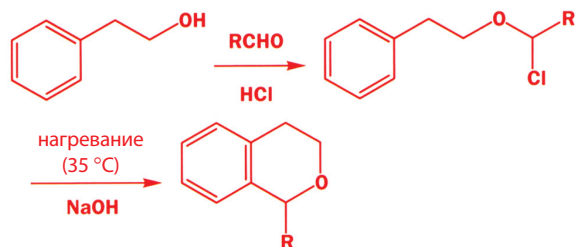
6. Предположите, как можно было бы синтезировать следующие амины:



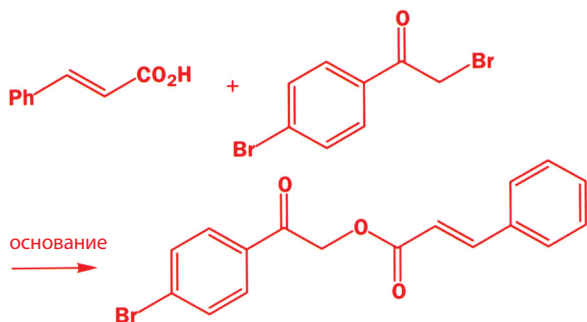
7. Защитные группы OH-групп этого гексаола могут быть удалены по одной, используя последовательность реагентов, показанную ниже. Объясните, как действует каждый реагент, рассмотрев, конечно, какая из защитных групп им удаляется! Можно ли воспользоваться другим порядком удаления защитных групп?



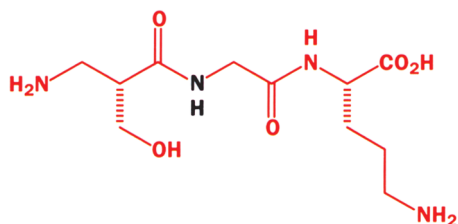
8. Предложите синтез исходного соединения и приведите механизмы реакций. Почему последнюю стадию проводят в таких необычных условиях?



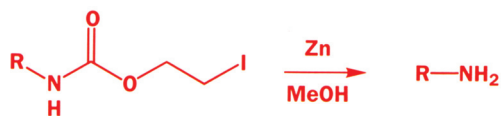
9. Сложные эфиры обычно получают из спиртов и активированных кислот. Приведенный ниже эфир получают другим способом. Почему?



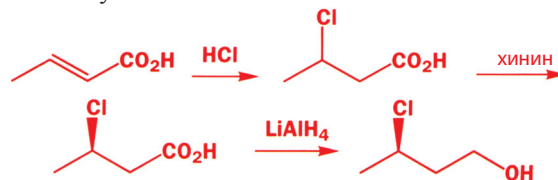
10. Предложите схему синтеза следующего небелкового пептида, обратив особое внимание на выбор защитных групп:



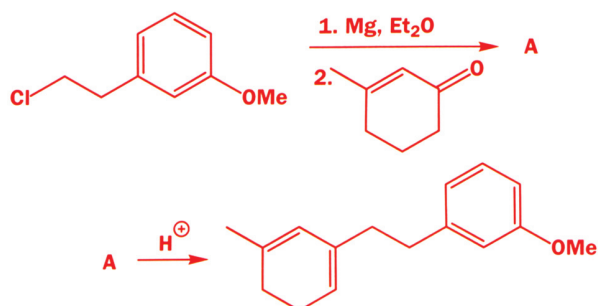
11. β -Иодэтоксикарбонильная группа была предложена в качестве защитной группы для аминов. Она удаляется действием цинка в метаноле. Как бы вы присоединяли эту защитную группу к амину и как протекает снятие защиты? Какие другие функциональные группы будут затронуты в ходе снятия защиты?



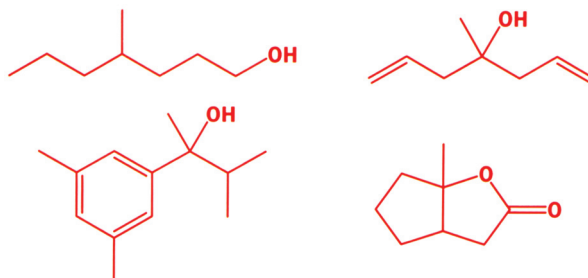
12. Вспомните материал, изложенный в гл. 10 и 16. Изобразите механизмы реакций в приведенном ниже синтезе и объясните, почему был выбран именно такой путь.



13. Вспомните материал, изложенный в гл. 9 и 19. Изобразите структуры интермедиатов приведенного ниже синтеза диена и прокомментируйте селективность последней стадии.



14. Предложите пути получения следующих соединений:



Возвращаясь к прочитанному

- Енолы и енолят-анионы (гл. 21)
- Электрофильное присоединение к алкенам (гл. 20)
- Реакции нуклеофильного замещения (гл. 17)

Обсуждаемые проблемы

- Образование новых связей С–С с использованием карбонильных соединений в качестве нуклеофилов
- Как предотвратить реакцию карбонильных соединений самих с собой

Заглядывая в перед

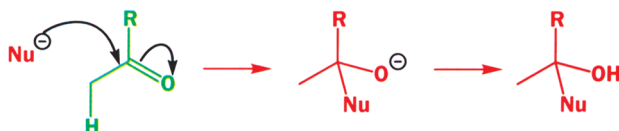
- Образование связей С–С в реакциях нуклеофильных енолятов с электрофильными карбонильными соединениями (гл. 27)
- Образование связей С–С в реакциях нуклеофильных енолятов с электрофильными производными карбоновых кислот (гл. 28)
- Образование связей С–С в реакциях нуклеофильных енолятов с электрофильными алкенами (гл. 29)
- Ретросинтетический анализ (гл. 30)

В гл. 26–29 мы продолжим знакомство с методами синтеза органических соединений, которое мы начали в гл. 24 и закончим в гл. 30. В гл. 26–29 рассматриваются реакции енолов и енолятов, приводящие к образованию связей С–С. Мы продолжим начатое в гл. 21 обсуждение реакций енолов и енолятов с алкилирующими реагентами (гл. 26), альдегидами и кетонами (гл. 27), ацилирующими агентами (гл. 28) и электрофильными алкенами (гл. 29).

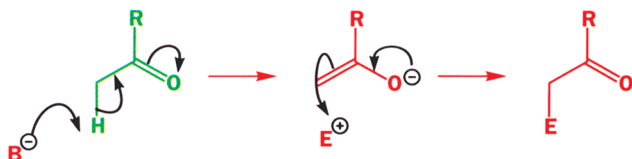
Типы реакционной способности карбонильной группы

В предыдущих главах мы обсуждали два типа реакционной способности, характерные для карбонильной группы. Сначала мы рассмотрели реакции, заключающиеся в **нуклеофильной атаке** на атом углерода карбонильной группы. В гл. 9 было показано, что эти реакции – один из лучших способов образования новых связей С–С. В данной главе мы вернемся к реакциям образования новых связей С–С, но теперь в результате **электрофильной атаки** на карбонильные соединения. Другими словами, в этих реакциях карбонильные соединения будут реагировать как нуклеофилы. В гл. 21 мы начали изучение нуклеофильных форм карбонильных соединений – енолов и енолят-анионов. Мы рассмотрели их реакции с гетероатомными электрофилами, но они также

карбонильное соединение реагирует как электрофил



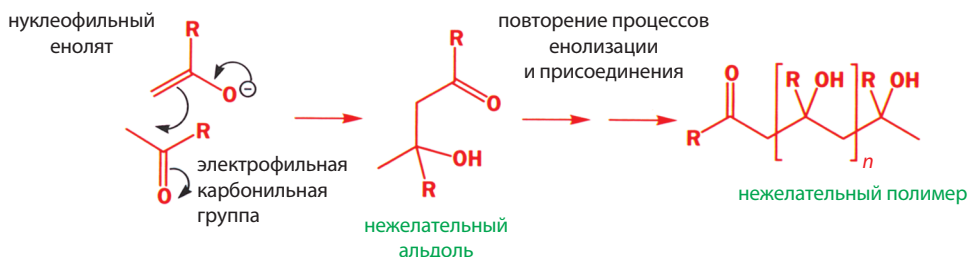
енолят реагирует как нуклеофил



будут реагировать и с углеродсодержащими электрофилами. Это позволяет осуществлять реакции алкилирования енолятов.

В каждом случае необходимо создать такие условия, чтобы карбонильные соединения проявляли правильный тип реакционной способности. Это означает, что карбонильные соединения не должны реагировать как электрофилы, когда от них требуется, чтобы они были нуклеофилами. Иногда, напротив, молекула карбонильного соединения может реагировать с другой молекулой того же карбонильного соединения (а не с иным электрофилом) с образованием димера или даже полимера. В данной главе показано, как можно избежать таких реакций, а о том, как провести контролируемую димеризацию, называемую **альдольной конденсацией**, мы расскажем в гл. 27.

Цель – предотвратить нежелательную димеризацию, т. е. образование альдоля



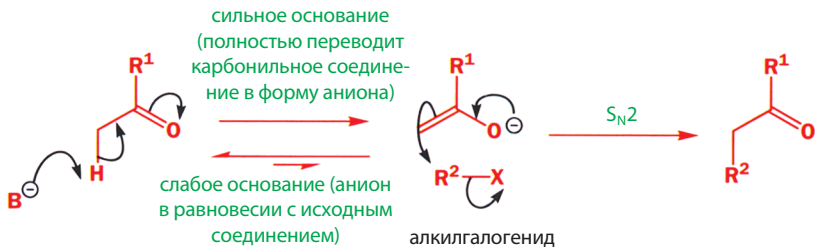
К счастью, за последние три десятилетия разработано множество способов проведения реакций, позволяющих избежать реакций енолятов с карбонилсодержащими электрофилами. Имеется множество великолепных методов решения этой проблемы. В данной главе мы поможем вам понять, как используются эти методы, и затем использовать их для осуществления необходимой реакции.

Что представляют собой реакции алкилирования

Первая стадия – образование стабилизированного аниона, обычно (но не всегда) енолята, посредством депротонирования под действием основания. Вторая стадия – реакция замещения в результате атаки нуклеофильного аниона на электрофильный алкилгалогенид. Все факторы, контролирующие S_N1 - и S_N2 -реакции, которые мы обсуждали в гл. 17 (т. 1), действуют и в этом случае.

Стадия 1: образование енолят-аниона

Стадия 2: алкилирование (S_N2 -реакция с алкилгалогенидом)



В каждом случае можно использовать один из двух типов оснований.

- Сильное основание полностью депротонирует исходное соединение. Последнее нацело превращается в анион до того, как на следующей стадии реакции к нему присоединяется электрофил.

- Для депротонирования можно также использовать и слабое основание, но в *присутствии электрофила*. Более слабое основание не будет полностью депротонировать исходное соединение. Анион образуется в незначительном количестве, но этого количества достаточно для реакции с электрофилом.

Второй подход легче осуществить практически (просто смешав исходное карбонильное соединение, основание и электрофил), но он эффективен только тогда, когда основание и электрофил совместимы и не реагируют между собой. Первый подход немного сложнее практически, но при этом электрофил и основание никогда не смешивают между собой, так что их совместимость не важна. Мы начнем обсуждение с тех соединений, для которых отсутствует проблема конкурирующей альдольной конденсации, поскольку они недостаточно электрофильны, чтобы реагировать со своими собственными нуклеофильными производными.

Алкилирование нитрилов и нитроалканов

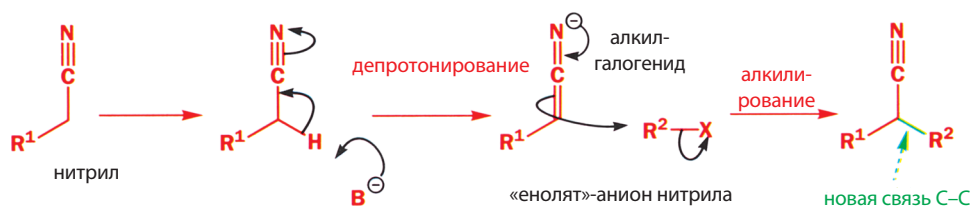
Проблем, которые возникают из-за электрофильности карбонильной группы, можно избежать, заменив $C=O$ на менее электрофильную функциональную группу, которая тем не менее могла бы стабилизировать сопряженный анионный центр в соседнем положении. Мы рассмотрим два примера, которые уже обсуждались в гл. 21.

Алкилирование нитрилов

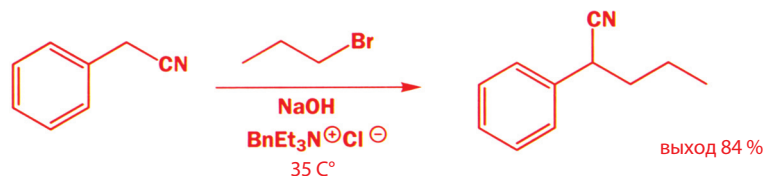
Сначала рассмотрим реакции соединений, содержащих нитрильную (циано) группу, которая в общем очень похожа на карбонильную группу, но намного труднее атакуется нуклеофилами (N менее электроотрицателен, чем O).

Анион, образующийся при депротонировании нитрила сильным основанием, не реагирует с другой молекулой нитрила. Но он очень эффективно реагирует с алкилгалогенидами. Линейная структура аниона делает его хорошим нуклеофилом в S_N2 -реакциях.

Гидролиз нитрилов и реакции присоединения к нитрилам рассматривались в гл. 12 (т. 1).



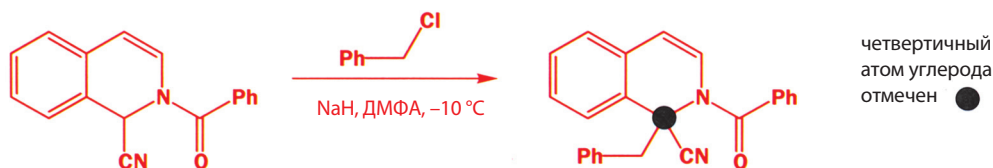
При использовании в качестве основания гидроксида натрия образуются очень незначительные количества аниона. Но для проведения алкилирования нет необходимости полностью депротонировать нитрил. В показанном ниже примере анион, образующийся из нитрила, реагирует с пропилбромидом с образованием 2-фенилвалеронитрила.



Катализаторы межфазного переноса рассматривались в гл. 23, с. 205.

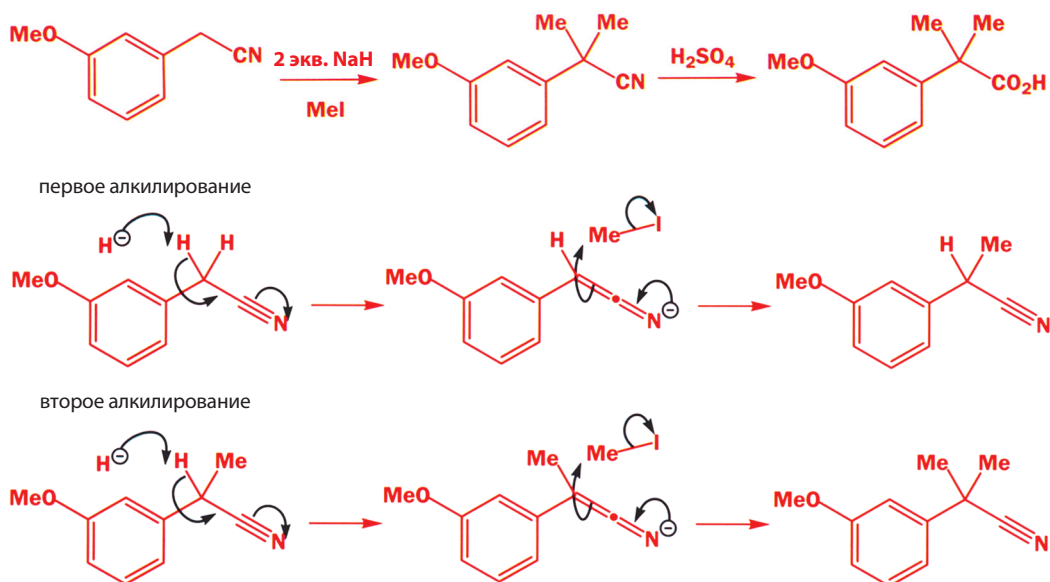
Эта реакция протекает в двухфазной системе (вода + не смешивающийся с водой органический растворитель). Это предотвращает реакцию гидроксид-иона с пропилбромидом, которые иначе могли бы реагировать друг с другом по S_N2 -механизму с образованием пропанола. Гидроксид находится в водном слое, а другие реагенты – в органическом слое. Хлорид тетраалкиламмония [бензилтриэтиламмония ($\text{BnEt}_3\text{N}^+\text{Cl}^-$)] используется как катализатор фазового переноса, он способствует перемещению гидроксид-иона в органический слой для депротонирования нитрила.

Стабилизированные нитрильной группой анионы очень нуклеофильны. Они реагируют с алкилгалогенидами даже в тех случаях, когда в результате образуется пространственно затрудненный четвертичный углеродный центр (атом углерода, не несущий атомов водорода). В этом примере для полного депротонирования разветвленного нитрила было использовано сильное основание – гидрид натрия, а электрофилом был бензилхлорид. Высокая реакционная способность бензильных электрофилов компенсирует в данном случае наличие плохой уходящей группы. В ДМФА анион особенно реакционноспособен, поскольку он не сольватирован (ДМФА сольватирует только катион Na^+).

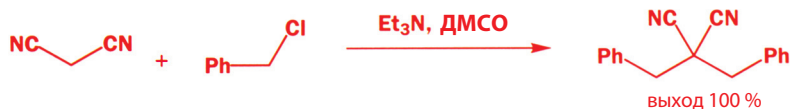


Помните наше рассуждение об отсутствии нуклеофильных свойств у гидрид-иона (H^-) в гл. 6 (т. 1)? Здесь гидрид действует как основание даже в присутствии электрофила. Поскольку основание и электрофил не реагируют друг с другом, нет необходимости проводить эту реакцию в две стадии.

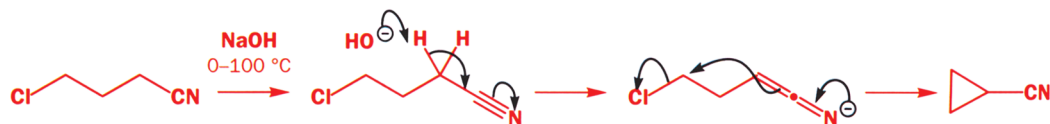
Совместимость гидрида натрия с электрофилами означает, что при добавлении двух эквивалентов основания может быть проведено многократное алкилирование. Эта диметилированная кислота требовалась для синтеза потенциального лекарственного препарата и была получена из нитрила в две стадии. Двукратное алкилирование с использованием двух эквивалентов NaH в присутствии избытка метилиодида дает метилированный нитрил, который гидролизуют до кислоты. Продукт моноалкилирования не выделяют. В ходе реакции он снова депротонируется и реагирует со второй молекулой MeI .



При наличии в молекуле двух нитрильных групп делокализованный анион настолько устойчив, что депротонировать исходное соединение может даже слабое основание, например нейтральный амин (триэтиламин). В этом случае также протекает двукратное алкилирование. Отметим, что протеканию S_N2 -реакции способствует использование сильного электрофила и полярного апротонного растворителя (ДМСО и ДМФА имеют похожие свойства). Двукратно алкилированный продукт с четвертичным атомом углерода образуется со 100 %-ным выходом.

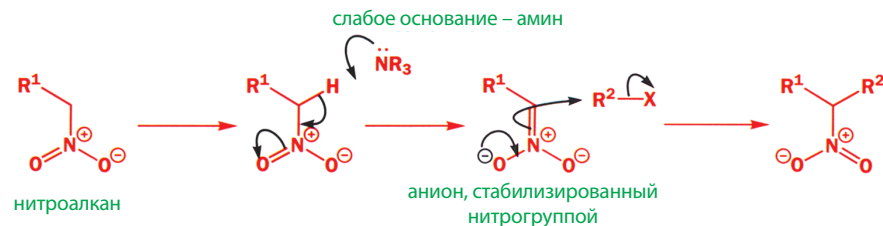


Если электрофил и нитрильная группа являются частями одной и той же молекулы и находятся на приемлемом расстоянии друг от друга, то протекает внутримолекулярное алкилирование. При этом образуются циклы размером от трех- до шестичленного. В качестве примера ниже показано получение циклопропана с использованием гидроксида натрия как основания и хлорид-аниона в качестве уходящей группы. В реакции внутримолекулярного алкилирования основание и электрофил должны присутствовать в реакционной смеси одновременно, но циклизация является настолько быстрой, что конкурирующая реакция S_N2 -замещения под действием OH^- не создает трудностей.



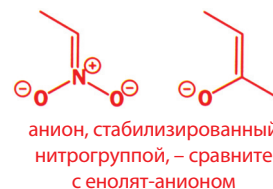
Алкилирование нитроалканов

Сильно электроноакцепторная природа нитрогруппы позволяет использовать для депротонирования нитроалканов очень мягкие основания (pK_a $MeNO_2 \sim 10$). Реакции образующихся анионов с углеродсодержащими электрофилами позволяют получить широкий круг разнообразных нитросодержащих продуктов. В этом случае анион, конечно, не является енолятом. Однако, мысленно заменив азот на углерод, вы можете заметить большое сходство реакций алкилирования анионов нитроалканов с реакциями алкилирования енолятов, описанными ранее.



Не удивляйтесь, что только некоторые из простых нитроалканов являются продажными реактивами. Более сложные гомологи легко можно получить алкилированием анионов нитрометана, нитроэтана и 2-нитропропана. Депротонирование нитроалканов бутиллитием с последующим добавлением алкилгалогенида приводит к алкилированным нитроалканам с хорошим выходом. Некоторые примеры этого общего метода показаны далее. На практике такие процессы проводят в две стадии, поскольку $BuLi$ не совместим с алкилгалогенидами!

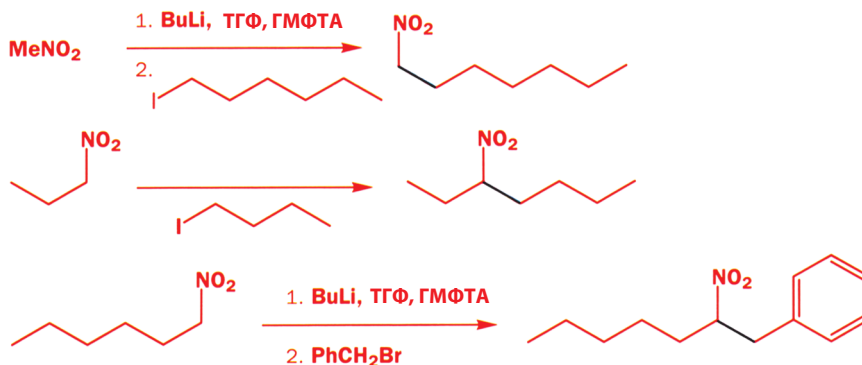
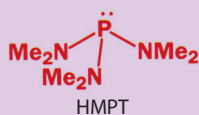
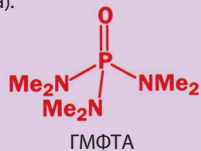
Многokратное алкилирование не всегда является желательным процессом, а часто представляет одну из побочных реакций в процессе алкилирования. Оно возможно в том случае, когда первоначальный продукт алкилирования содержит кислотный протон и может быть повторно депротонирован с образованием аниона. Ясно, что возникновение такой проблемы наиболее вероятно при использовании избытка основания и может быть предотвращено использованием строго эквивалентного количества электрофила.



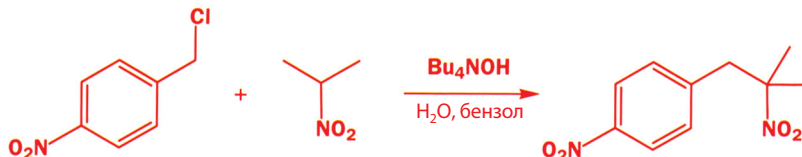
Анионы, стабилизированные нитрогруппой, также присоединяются к альдегидам, кетонам и электрофильным алкенам: эти реакции описаны в гл. 27 и 29.

► Гексаметилфосфотриамид (ГМФТА, НМРА)

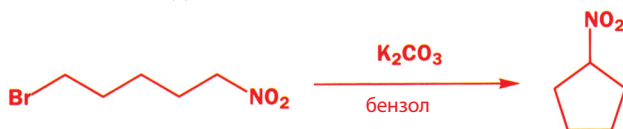
ГМФТА имеет показанную ниже структуру. Его основной атом кислорода исключительно эффективно координируется с литием. Катион сольватируется, освобождая несольватированный и, следовательно, более реакционноспособный анион. Известно, что ГМФТА вызывает рак. Это соединение не следует путать с его реже используемым аналогом НМРТ (гексаметилтриамид фосфора).



Нитроалканы можно проалкилировать в одну стадию с использованием гидроксид-аниона в качестве основания в условиях межфазного переноса. При этом OH^- и электрофил находятся в разных слоях, что предотвращает образование спирта. Показанное на схеме соединение образуется несмотря на то, что оно содержит четвертичный атом углерода.



Циклические нитроалканы размером от трех- до семичленных можно получать внутримолекулярным алкилированием. Здесь нет других вариантов: основание и электрофил должны сосуществовать в реакционной смеси, так что следует использовать более слабое основание, например карбонат калия. Амины в данном случае нельзя использовать, так как они вступают в реакции замещения с галогенидами.



Выбор электрофила для алкилирования

Алкилирование енолятов – это $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакция (полярный растворитель, сильный заряженный нуклеофил). Поэтому для ее успешного протекания необходимо, чтобы электрофил тоже был реакционноспособен в $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакциях, а лучшими алкилирующими агентами являются первичные или бензильные алкилгалогениды. Более разветвленные галогениды претерпевают нежелательные реакции $\text{E}2$ -элиминирования (гл. 19), поскольку анионы сами по себе достаточно основны. Третичные же алкилгалогениды вообще непригодны для реакций алкилирования енолятов. Мы покажем, как можно решить эту проблему позже в этой главе.

метил	аллил	бензил	первичные алкилгалогениды	вторичные алкилгалогениды	третичные алкилгалогениды
$\text{H}_3\text{C}-\text{X}$	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{X}$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{X}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}$	$\text{R}^2-\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{X}$	$\text{R}^2-\text{C}(\text{R}^3)-\text{CH}_2-\text{X}$
	алкилируют очень хорошо		алкилируют хорошо	алкилируют медленно	не алкилируют

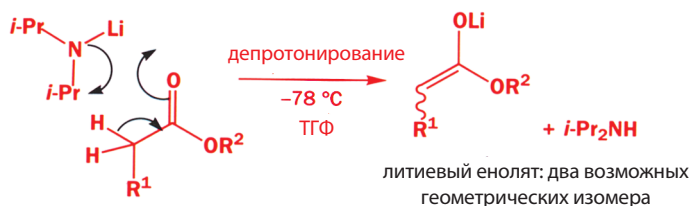
Литиевые еноляты карбонильных соединений

Трудности, связанные с самоконденсацией карбонильных соединений (т. е. реакцией енолята с неенолизованным карбонильным соединением) в основных условиях не возникают, если неенолизованное карбонильное соединение отсутствует в реакционной смеси. Один из способов достичь этого – использовать основания, достаточно сильные (pK_a как минимум на 3 или 4 единицы выше, чем pK_a карбонильного соединения), чтобы превратить все карбонильное соединение в соответствующий енолят. Этот способ применим только тогда, когда образующийся в результате енолят достаточно устойчив, чтобы просуществовать до момента полного завершения алкилирования. Как было показано в гл. 21, этому условию удовлетворяют литиевые еноляты – одни из лучших эквивалентов енолятов для проведения реакций алкилирования.

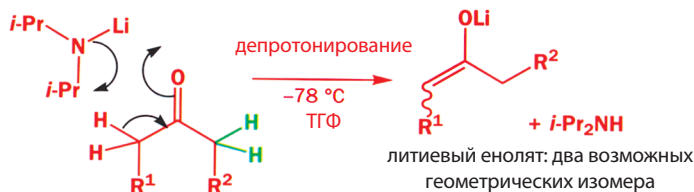
Оптимальным основанием для получения литиевых енолятов обычно является диизопропиламид лития (LDA), получаемый из диизопропиламина ($i\text{-Pr}_2\text{NH}$) и BuLi . LDA депротонирует практически любые кетоны и сложные эфиры, имеющие кислотные протоны. Соответствующий литиевый енолят образуется быстро, нацело и необратимо даже при низкой температуре (около -78°C), необходимой для устойчивости этих реакционноспособных частиц.

Депротонирование протекает по циклическому механизму, показанному на схеме на примере кетона и сложного эфира. Основной атом азота аниона отрывает протон, а литий перемещается к образуемому окси-анионному центру.

Депротонирование сложного эфира



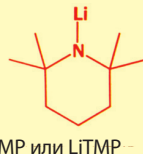
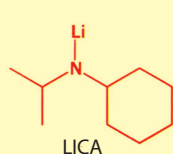
Депротонирование кетона



если $R^1 \neq R^2$, то удаление одного или другого из показанных зеленым цветом протонов приводит к различным енолятам

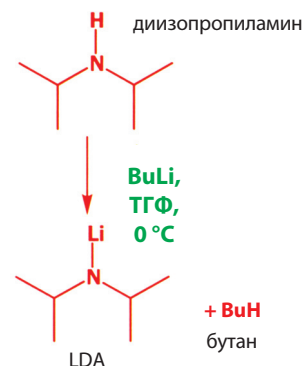
Вариации на тему

LDA был введен в синтетическую практику в 1970-х гг. Существуют более современные варианты оснований такого типа, получаемых из бутиллития и изопропилциклогексиламина (литийизопропилциклогексиламид, LICA), 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (литийтетраметилпиперидид, LTMP) или гексаметилдисилазана (литийгексаметилдисилазид, LHMDs). Они еще более затруднены пространственно и в результате еще менее нуклеофильны.



LDA описан на с. 124

Напомним, как можно получить LDA:



Еноляты – это особый тип алкенов, поэтому еноляты сложных эфиров могут существовать в виде двух возможных геометрических изомеров. Важность геометрии енолята обсуждается в гл. 34, и здесь мы не будем касаться этого. Более важен вопрос региоселективности при депротонировании несимметричного кетона. Мы еще обсудим этот аспект позднее в данной главе.

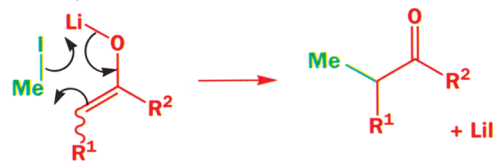
Алкилирование литиевых енолятов

Реакции енолятов лития с алкилгалогенидами – один из наиболее важных методов образования связей C–C в химии. Алкилирование литиевых енолятов гладко протекает как для простых алкильных, так и для циклических кетонов, а также для простых алкильных и циклических сложных эфиров (лактонов). Общий механизм реакции показан на схеме ниже.

Алкилирование енолята сложного эфира



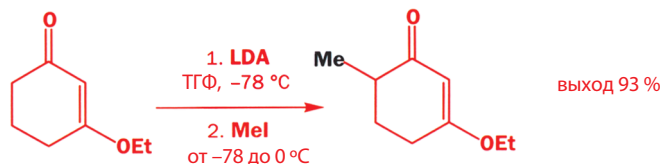
Алкилирование енолята кетона



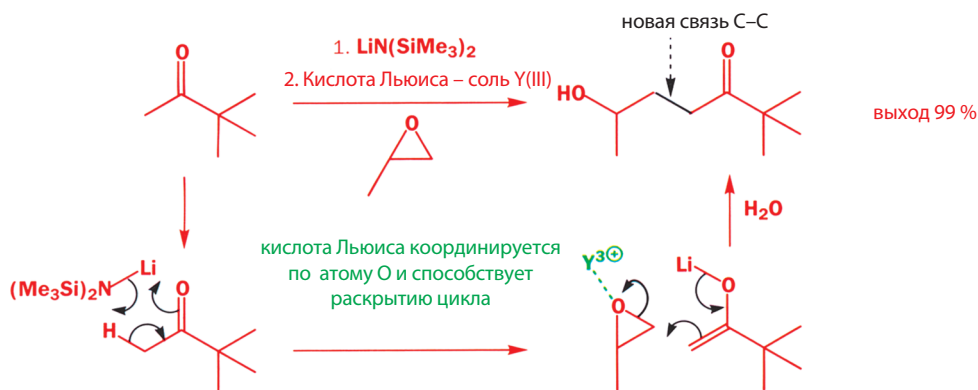
Типичная реакция с участием кинетических енолятов включает образование енолята при очень низкой температуре (-78°C) в ТГФ. Помните, что сильное основание LDA используется для предотвращения самоконденсации карбонильного соединения. Однако, даже когда енолят уже образовался, все равно не исключена возможность конденсации. Добиться замедления реакции самоконденсации и образования меньшего количества побочных продуктов можно, понижая температуру. После того как нацело образуется енолят, добавляют электрофил (все еще при -78°C : литиевые еноляты обычно неустойчивы при более высоких температурах). Реакционной смеси затем дают нагреться до комнатной температуры, чтобы увеличить скорость реакции $\text{S}_{\text{N}}2$ -алкилирования.

Алкилирование кетонов

Описанная выше последовательность была использована для метилирования показанного кетона действием LDA, являющегося основанием, с последующим добавлением метилиодида в качестве электрофила.



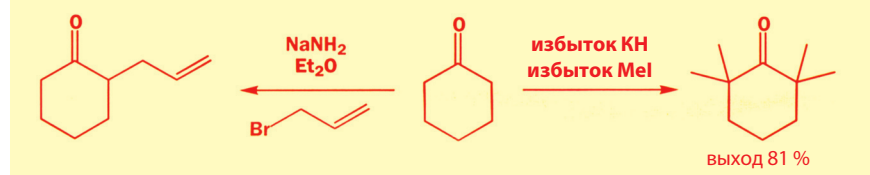
В гл. 17 было показано, что эпоксиды вступают в $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакции в качестве электрофилов. Их можно использовать и для алкилирования енолятов. При этом происходит раскрытие эпоксидного цикла, катализируемое кислотой Льюиса – ионом металла [в данном случае это лантанид иттрий(III)]. Новая связь C–C в продукте реакции показана черным. Заметим, что исходный кетон



был несимметричным, но содержал протон только с одной стороны карбонильной группы, так что не возникало вопроса о том, какой из енолятов будет образовываться. Основанием является один из аналогов LDA, показанный на с. 279, а именно: LHMDs.

Натрий и калий также образуют реакционноспособные еноляты

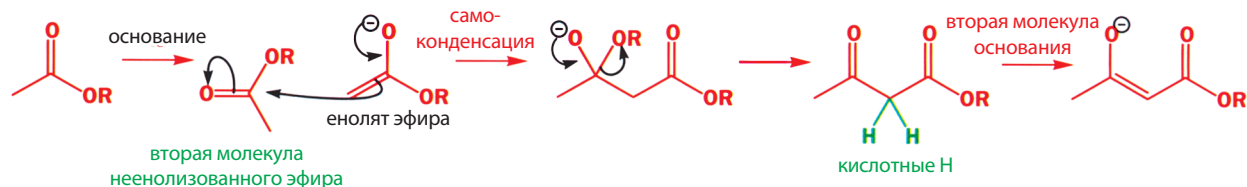
Из-за устойчивости при низкой температуре предпочтительнее использовать литиевые еноляты, но можно также получить еноляты натрия и калия при отщеплении протона под действием сильного основания. Увеличение расстояния между катионом металла и енолят-анионом при большем размере атома щелочного металла приводит к образованию более реакционноспособных, но менее устойчивых енолятов. Типичные сильные основания, содержащие натрий или калий, – это гидриды (NaNH_2 , KNH_2) или анионы амидов, производные аммиака (NaNH_2 , KNH_2), а также гексаметилдисилазан (NaNHDS , KHMDs). Поскольку такие еноляты неустойчивы, их следует получать и вводить в реакцию в одну стадию, поэтому основание и электрофил обязательно должны быть совместимы. Ниже приведены два примера алкилирования циклогексанона. Эффективное протекание тетраметилирования при использовании избытка гидрида калия и метилиодида доказывает высокую реакционную способность енолята калия.



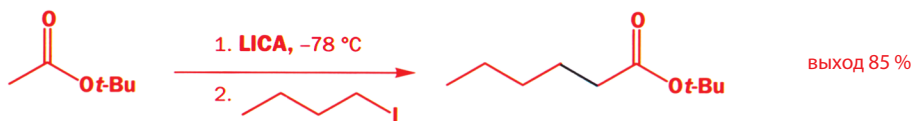
Алкилирование сложных эфиров

В гл. 28 мы рассмотрим реакции сложных эфиров с их собственными енолятами: конденсацию Кляйзена. Эта реакция может оказаться нежелательной побочной реакцией при алкилировании литиевых енолятов сложных эфиров. Однако эту реакцию также можно предотвратить, если полностью превратить сложный эфир в его енолят в условиях, в которых конденсация Кляйзена протекает медленно. Хороший способ избежать протекания конденсации Кляйзена – добавлять сложный эфир к *раствору* LDA (а не LDA к эфиру), чтобы в реакционной смеси отсутствовало избыточное количество неенолизованного эфира, с которым мог бы реагировать енолят.

Самоконденсация Кляйзена сложного эфира



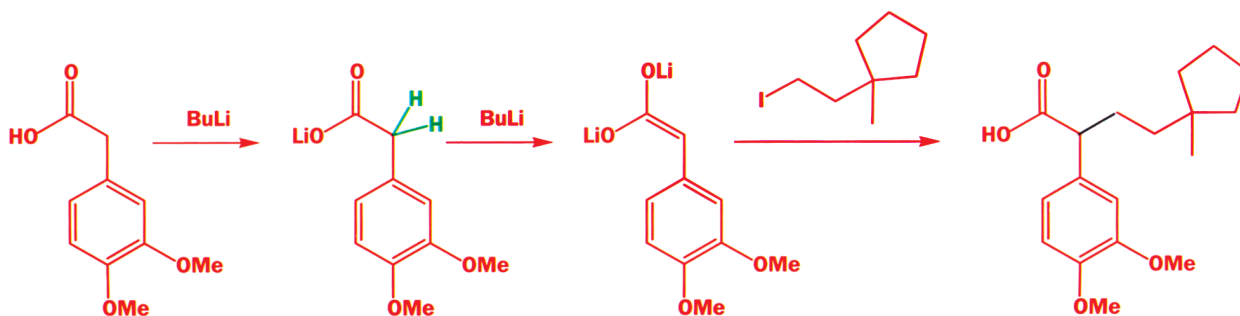
Можно использовать другую тактику: сделать группу R настолько большой, насколько возможно, чтобы затруднить атаку по карбонильной группе. Для этой цели особенно хорошо подходят *трет*-бутиловые эфиры, так как их обычно легко получить. Поскольку *трет*-бутильная группа исключительно объемна, их можно гидролизовать водными кислотами в мягких условиях по методике, обсуждавшейся на с. 260. В показанном примере депротонирование *трет*-бутилацетата литийдиизопропилциклогексиламидом (LICA) приводит к литиевому еноляту, который реагирует с бутилиодидом при нагревании реакционной смеси до комнатной температуры.



Почему же нельзя получить кетон присоединением BuLi к карбоксилат-аниону, как описано в гл. 12 (т. 1)? Вероятно, в данном случае наличие ароматического кольца повышает кислотность протонов в бензильном положении, смещая равновесие в сторону депротонированного продукта. Даже в случае карбоновых кислот из всех возможных оснований следовало бы прежде всего попробовать применить LDA.

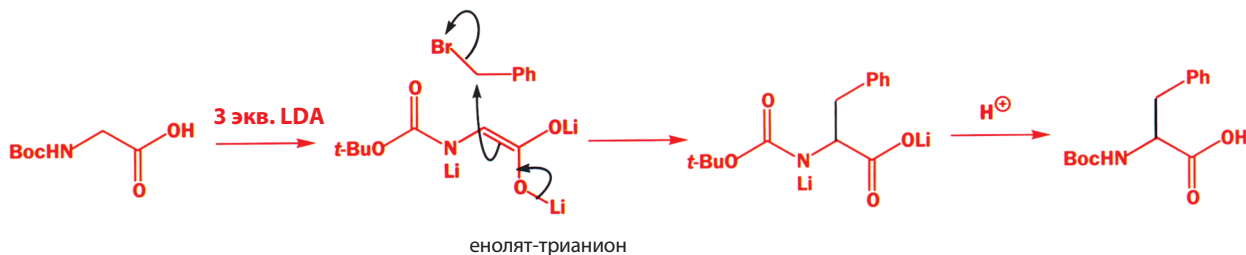
Алкилирование карбоновых кислот

Литиевые еноляты карбоновых кислот можно получить обработкой последних двумя эквивалентами основания. Карбоновые кислоты имеют очень кислотный протон, так что для отщепления первого протона использовать сильное основание нет необходимости. Но поскольку второе депротонирование требует действия сильного основания типа LDA, часто удобно пользоваться для образования дианиона двумя эквивалентами LDA. В случае карбоновых кислот можно применять даже BuLi, поскольку промежуточно образующийся карбоксилат лития намного менее электрофилен, чем альдегид или кетон.



Этот тип реакционной способности дианионов рассматривался в гл. 24: анионный центр, образующийся последним, наиболее реакционноспособен.

В следующем примере алкилирования енолята кислоты в качестве субстрата использована аминокислота глицин, защищенная образованием карбаматной группы. Как было показано в гл. 25, карбаматы устойчивы в условиях реакций с основаниями. LDA отщепляет три имеющихся в молекуле кислотных протона, но алкилирование протекает только по атому углерода — положению, от которого протон был отщеплен в последнюю очередь. При алкилировании исчезает один из анионных центров, наименее стабильный, а два более стабилизированных анионных центра сохраняются. Вместо дианионов кислот можно алкилировать сложные эфиры или нитрилы с последующим гидролизом продуктов до кислот.



- Алкилирование кетонов, сложных эфиров и карбоновых кислот лучше всего проводить с использованием литиевых енолятов.

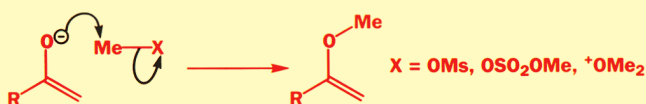
Почему еноляты алкилируются по атому углерода?

Еноляты имеют два нуклеофильных центра: атом углерода и атом кислорода. На с. 108 было показано, что

- углерод имеет наибольший коэффициент в ВЗМО и является более мягким нуклеофильным центром,
- кислород имеет наибольший заряд и является более жестким нуклеофильным центром.

Из гл. 21 мы узнали, что жесткие электрофилы предпочтительно реагируют по кислороду. Поэтому, например, мы можем получить силиловые эфиры енолов. Некоторые углеродсодержащие электрофилы с очень хорошими уходящими группами также склонны реагировать по атому кислорода, но обычно мягкие электрофилы, например алкилгалогениды, реагируют по углероду. В данной главе мы рассматриваем только последний тип электрофилов.

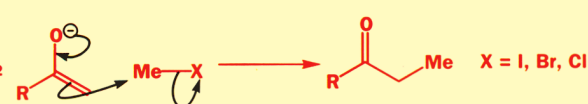
Жесткие электрофилы реагируют по атому O



Как правило,

- Жесткие электрофилы, особенно сульфаты и сульфонаты (мезилаты, тозилаты), склонны реагировать по кислороду.
- Мягкие нуклеофилы, в особенности галогениды ($\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$), реагируют по углероду.
- Полярные апротонные растворители (ГМФА, ДМФА) способствуют O-алкилированию, поскольку отделяют енолят-анионы друг от друга и от противоионов (делая связь более полярной и увеличивая заряд на O), тогда как эфирные растворители (ТГФ, ДМЭ (диметоксиэтан)) способствуют C-алкилированию.
- Атомы щелочных металлов большего размера ($\text{Cs} > \text{K} > \text{Na} > \text{Li}$) образуют более разделенные ионные пары (более полярные связи), которые являются более жесткими и склонны в большей степени реагировать по кислороду.

Мягкие электрофилы реагируют по атому C



Алкилирование альдегидов

Альдегиды настолько электрофильны, что даже при использовании LDA при -78°C скорость депротонирования недостаточна, чтобы направить реакцию исключительно по пути образования енолята лития. Поэтому в смеси всегда присутствует некоторое количество депротонированного альдегида. Трудности может также вызывать побочная реакция присоединения основания к атому углерода карбонильной группы электрофильных альдегидов.

Реакции, конкурирующие с образованием енолятов альдегидов



- Избегайте использования литиевых енолятов альдегидов.

Использование синтетических эквивалентов енолов для алкилирования альдегидов и кетонов

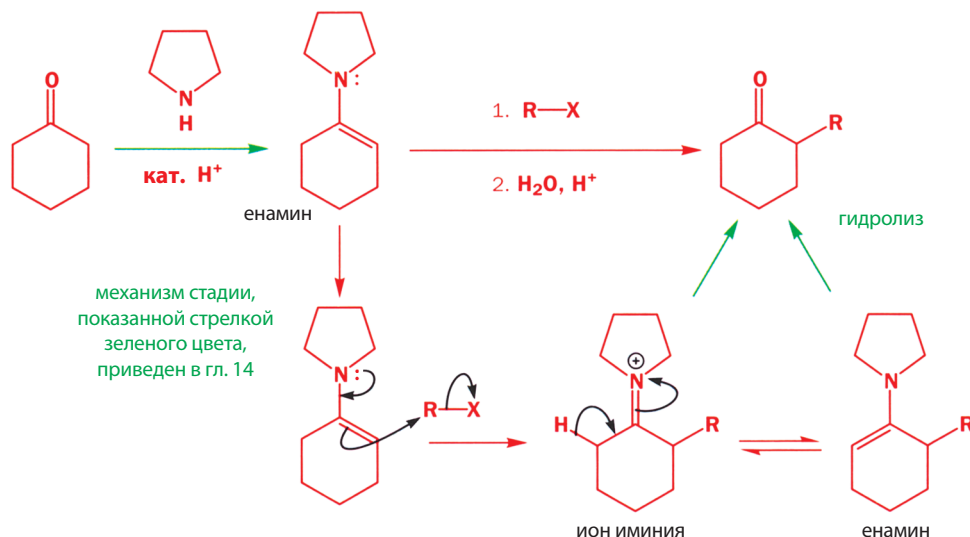
Указанные в предыдущем разделе побочные реакции препятствуют использованию енолятов альдегидов в качестве реакционноспособных интермедиатов. Вместо них обычно используют другие эквиваленты енолов и енолятов альдегидов, содержащие альдегид в «замаскированной» форме. Ниже перечислены три наиболее важных **специфических эквивалента енолов**:

- енамины,
- силиловые эфиры енолов,
- азаеноляты, получаемые из иминов.

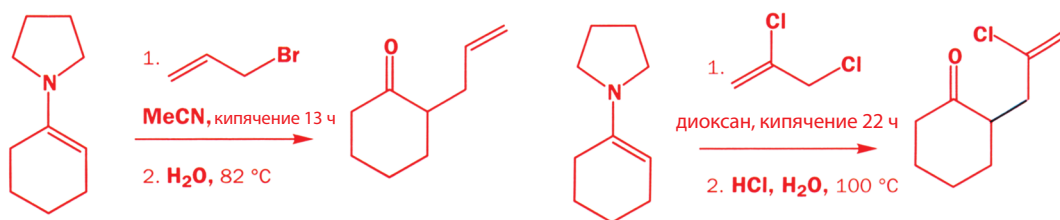
Мы кратко рассматривали эти соединения в гл. 21, а в данной главе обсудим их использование в реакциях алкилирования альдегидов. Все три указанных типа специфических енольных эквивалентов используются в случае не только альдегидов, но и кетонов. Мы рассмотрим примеры реакций с участием обоих типов карбонильных соединений.

Алкилирование енаминов реакционноспособными электрофилами

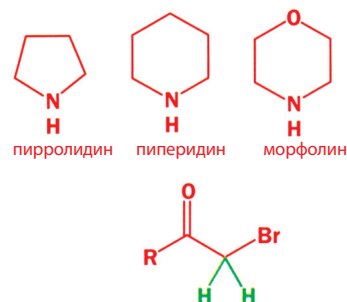
Енамины образуются при реакции альдегидов или кетонов со вторичными аминами. Механизм реакции приведен в гл. 14 (т. 1). Ниже показан механизм реакции енаминов с алкилирующими агентами, приводящей к образованию новой углерод-углеродной связи. Здесь енамин – производное циклогексанона и пирролидина. Первоначальный продукт реакции не является карбонильным соединением: это иминиевый ион или енамин (в зависимости от того, имеется ли в составе молекулы способный к отщеплению протон). Но мягкий кислотный гидролиз превращает иминиевый ион или енамин в соответствующее алкилированное карбонильное соединение.



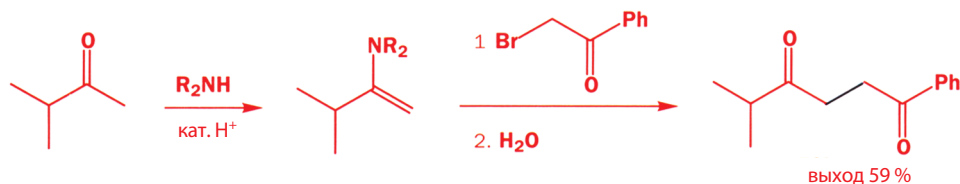
Суммарным результатом процесса, считая от исходного карбонильного соединения до конечного карбонильного соединения, является алкилирование еноля. При этом в реакционной смеси отсутствует сильное основание и сам енолят, так что нет опасности самоконденсации. Далее показаны два специфических примера алкилирования циклогексанона с использованием енаминов. Отметим, что реакции требуют сравнительно высокой температуры и продолжительного времени: хотя енамины более реакционноспособны, чем большинство нейтральных нуклеофилов, они все же менее нуклеофильны, чем еноляты.



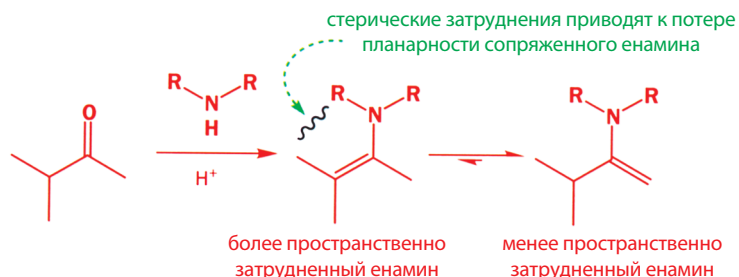
Выбор вторичного амина для образования енамина имеет некоторое значение, хотя этот амин и не входит в состав конечного продукта алкилирования. Можно использовать простые диалкиламины, но наиболее популярны циклические амины, такие как пирролидин, пиперидин и морфолин. Это связано с тем, что циклические амины и енамины более нуклеофильны, поскольку алкильные группы «связаны вместе» и не создают пространственных затруднений протеканию процесса. Кроме того, достаточно высокие температуры кипения этих аминов позволяют получать енамины при нагревании.



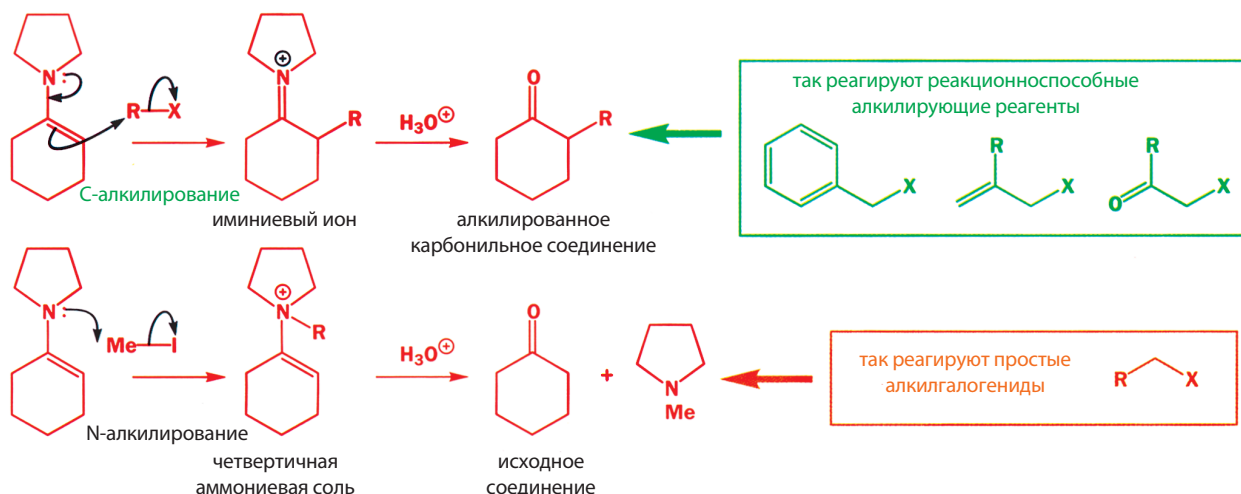
α -Бромкарбонильные соединения – великолепные электрофилы в S_N2 -реакциях, поскольку скорость таких реакции увеличивается вследствие наличия карбонильной группы (гл. 17, т. 1). Протоны между атомом галогена и карбонильной группой значительно более кислотные, чем те, которые имеют по соседству только карбонильную группу. Поэтому возникает серьезный риск, что енолятный нуклеофил будет действовать как основание. Енамины – очень слабые основания, но достаточно сильные нуклеофилы и реагируют с α -бромкарбонильными соединениями. Поэтому их часто используют для проведения подобных реакций.



Исходный кетон в данной реакции несимметричен, так что возможно образование двух енаминов. Однако обычно образуется наименее замещенный енамин. Такое направление реакции можно объяснить действием термодинамического контроля: образование енамина обратимо, и поэтому в реакционной смеси преобладает наименее пространственно затрудненный енамин. В случае более замещенных енаминов пространственные затруднения делают енамин неплоским и дестабилизируют его. В то же время, наименее замещенный енамин несколько более устойчив. Заметьте, что термодинамически предпочтителен менее замещенный енамин, но *более* замещенный енол.

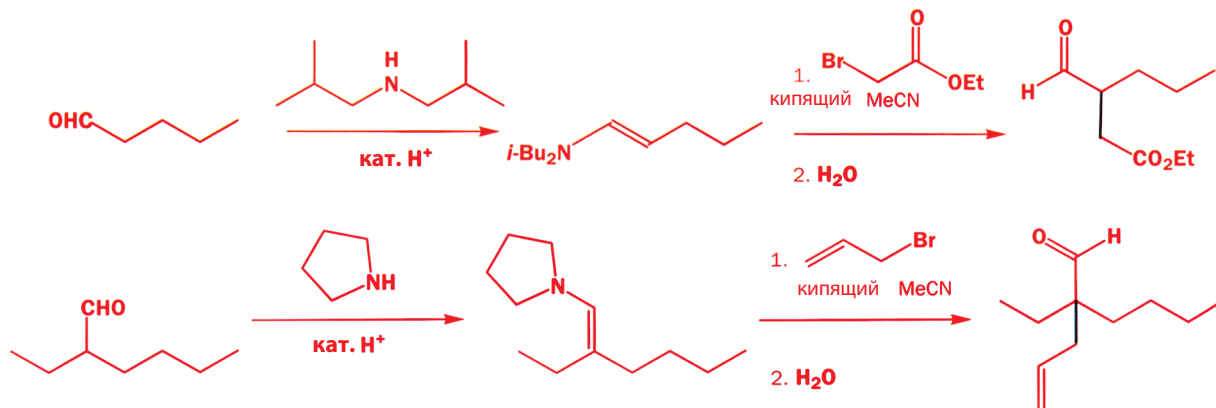


Однако в реакциях с участием енаминов имеется одна важная проблема: реакции по атому азота. Менее реакционноспособные алкилирующие агенты – простые алкилгалогениды, например метилиодид, – в значительной степени реагируют по атому N, а не по C. Продуктом такой реакции является четвертичная аммониевая соль, которая гидролизуется обратно в исходное соединение, что снижает выход реакции.



- Енамины можно использовать только в случае реакционно-способных алкилирующих агентов, а именно:
 - аллилгалогенидов,
 - бензилгалогенидов,
 - α -галогенкарбонильных соединений.

Таким образом, енамины – хорошие синтетические эквиваленты енолятов альдегидов. Их очень легко получить из альдегидов (одно из достоинств высокой электрофильности альдегидов) и они нечувствительны к атаке нуклеофилами, включая, что важнее всего, сами енамины. В двух приведенных ниже примерах алкилирования альдегидов использован енаминный метод.



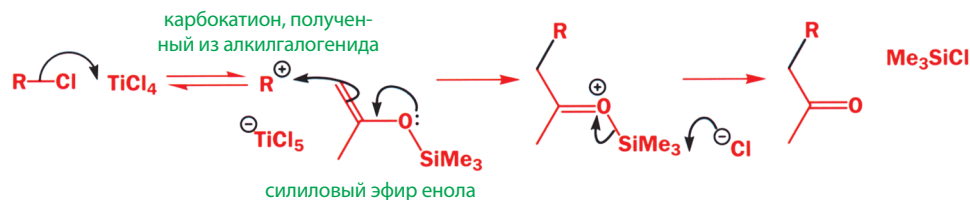
В обоих примерах в реакцию вводятся высоко S_N2 -реакционноспособные электрофилы. Это основное ограничение применимости енаминов. В следующем разделе мы рассмотрим другой класс синтетических эквивалентов енолов, которые, напротив, реагируют только с высоко S_N1 -реакционноспособными электрофилами.

Алкилирование силиловых эфиров енолов S_N1 -реакционноспособными электрофилами в присутствии кислот Льюиса

Енамины – одни из наиболее сильных нейтральных нуклеофилов и самопроизвольно реагируют с алкилгалогенидами. Силиловые эфиры енолов менее

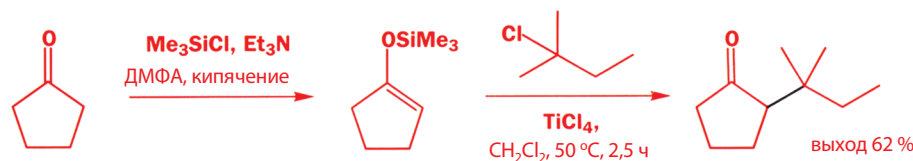
С примерами количественного образования карбокатионов вы познакомились в гл. 17 (т. 1).

реакционноспособны, и, следовательно, для протекания реакций с ними требуются более реакционноспособные электрофилы. Такими электрофилами являются карбокатионы, которые можно генерировать *in situ* отщеплением галогенид-аниона или другой хорошей уходящей группы от насыщенного углеродного центра действием кислоты Льюиса.



Лучшими алкилирующими агентами для силиловых эфиров енолов являются третичные алкилгалогениды: они образуют устойчивые карбокатионы в присутствии кислот Льюиса, таких как TiCl₄ или SnCl₂. Удачно и то, что как раз такой тип соединений непригоден для реакций с литиевыми енолятами или енаминами, так как в результате реакций последних с третичными алкилгалогенидами происходит элиминирование, а не алкилирование. Алкилирование енаминов и силиловых эфиров енолов – прекрасный пример дополняющей друг друга селективности.

Ниже показана реакция алкилирования цикlopentanона 2-хлор-2-метилбутаном. Кетон превращают в триметилсилиловый эфир енола действием триэтиламина и триметилсилилхлорида: мы обсуждали эту стадию на с. 124 (гл. 21). Тетрахлорид титана в сухом дихлорметане катализирует стадию алкилирования.



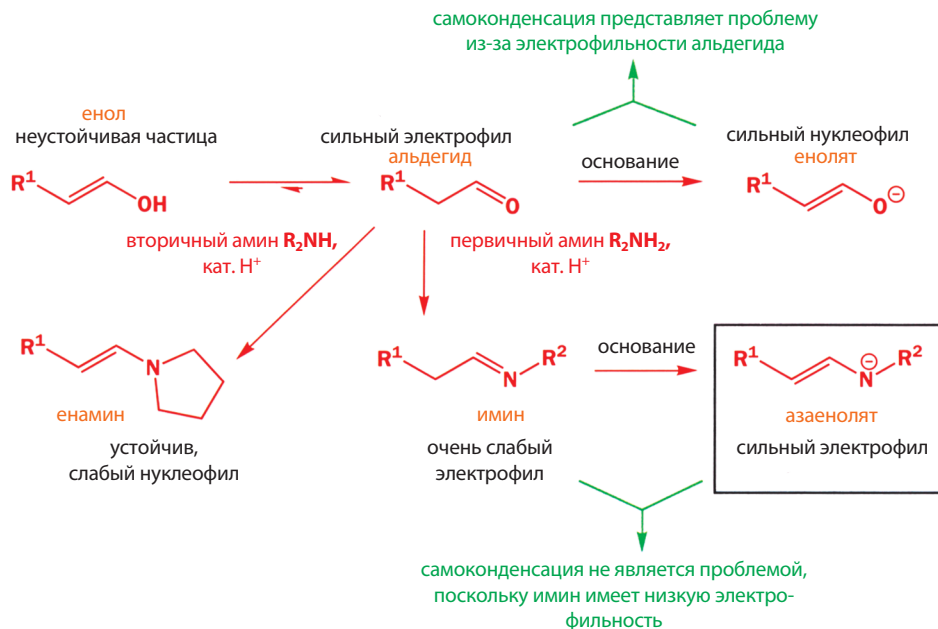
Реакции азаенолятов с S_N2-реакционноспособными электрофилами

Енамины – азотные аналоги енолов – являются одной из возможных замен енолятов альдегидов при использовании реакционноспособных электрофилов. Имины – соответствующие азотные аналоги альдегидов и кетонов. Следовательно, можно ожидать сходной реакционной способности для азотсодержащих аналогов енолятов – азаенолятов. Азаеноляты образуются при обработке иминов LDA или другим сильным основанием.

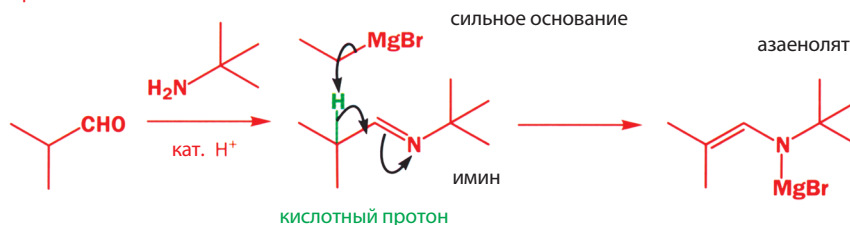
В щелочном или нейтральном растворе имины менее электрофильны, чем альдегиды. Они реагируют с литийорганическими соединениями, но не реагируют со многими более слабыми нуклеофилами (но они более электрофильны в кислотах, где протонируются). При образовании азаенолятов можно не опасаться никаких реакций самоконденсации.

Обычная последовательность реакций в этом процессе, показанном на следующей странице, такова: сначала из альдегида, который требуется проалкилировать, образуется имин. Как правило, для этого используют объемистый первичный амин типа *трет*-бутил- или циклогексиламина для предотвращения последующей нуклеофильной атаки на атом углерода имина. Имин обычно не выделяют, а депротонируют далее прямо в растворе действием LDA или реактива Гриньяра (реактив Гриньяра не присоединяется к имину, а депротонирует его с образованием магниевого азаенолята).

Замечание. Азаеноляты образуются из иминов, которые могут быть получены только из первичных аминов. Енамины получают из альдегидов или кетонов и вторичных аминов.

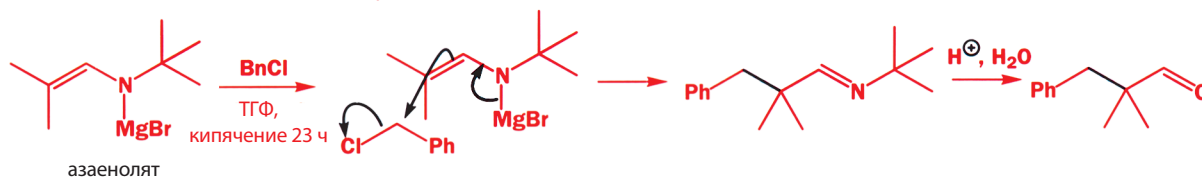


Образование азаенолята

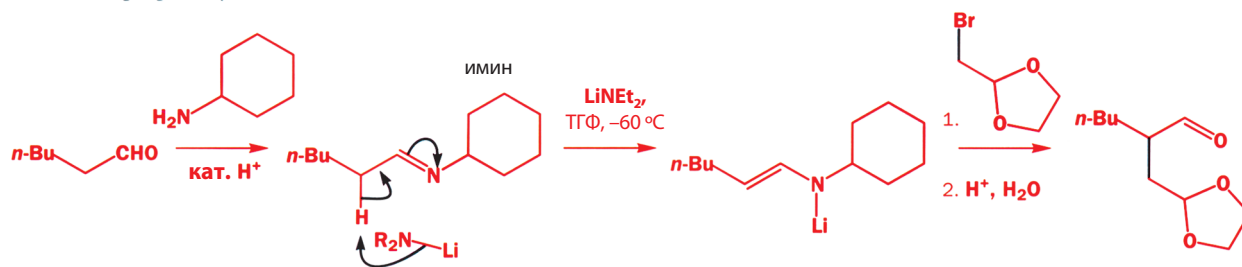


Полученный азаенолят реагирует, как и енолят кетона, с S_N2 -реакционно-способными алкилирующими агентами, в данном случае – с бензилхлоридом. При этом имин превращается в соединение с новой углерод-углеродной связью. Алкилированный имин обычно гидролизуют кислотой в мягких условиях, и при этом получается алкилированный альдегид.

Образование азаенолята



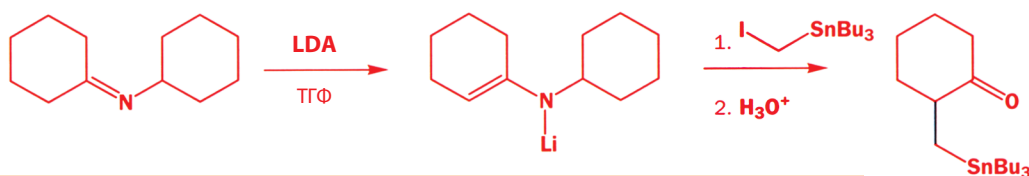
В следующем примере для образования азаенолята использовано литиевое основание (диэтиламин лития). Имин легко расщепляется действием кислоты. В этом случае он селективно прогидролизован в альдегид без какого-либо действия на ацетальную группу, введенную на стадии алкилирования. Продуктом является монозащищенный диальдегид, трудно доступный другими методами.



• Алкилирование альдегидов

Использование азаенолятов – лучший метод алкилирования альдегидов большинством электрофильных реагентов. В случае очень S_N2 -реакционноспособных алкилирующих реагентов можно использовать енамины, а в случае очень S_N1 -реакционноспособных алкилирующих реагентов необходимо использовать силиловые эфиры енолов.

Алкилирование азаенолятов обычно протекает так эффективно, что эту реакцию применяют не только для альдегидов, где ее использование является единственной возможностью, но и для кетонов, где она также может оказаться наиболее удобной. Циклогексанон – один из наиболее электрофильных простых кетонов, и поэтому он может вступать в нежелательные побочные реакции. Имин, полученный из циклогексанона и циклогексиламина, депротонируют LDA с образованием литиевого азаенолята. В этом примере алкилирующим агентом является иодметилстаннан, и в результате после гидролиза образуется оловосодержащий кетон.



• Синтетические эквиваленты енолов альдегидов и кетонов

Выводы:

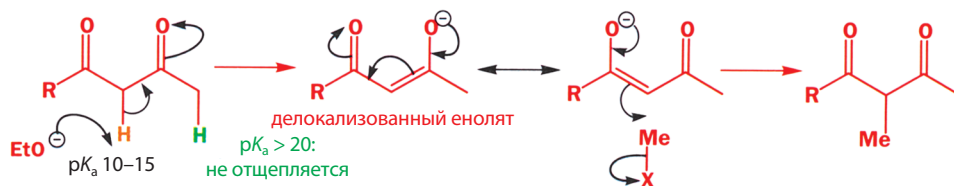
- Литиевые еноляты следует использовать в случае S_N2 -реакционноспособных электрофилов, но их нельзя получать из альдегидов.
- Азаеноляты альдегидов и кетонов можно использовать в случае тех же S_N2 -реакционноспособных электрофилов, но их *можно* получать из альдегидов.
- Енамины альдегидов или кетонов можно использовать в случае аллильных, бензильных или α -галогенкарбонильных соединений.
- Силиловые эфиры енолов альдегидов или кетонов можно использовать в случае S_N1 -реакционноспособных (третичных, аллильных или бензильных) алкилгалогенидов.

Типичными электроакцепторными группами являются COR, CO₂R, CN, CONR₂, SO₂R и P=O(OR)₂.

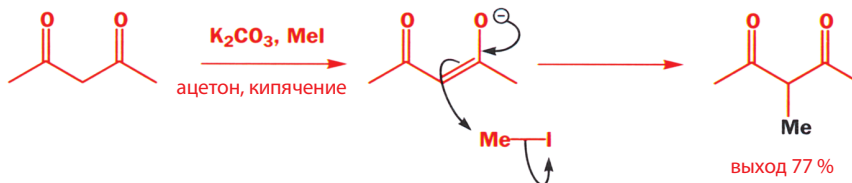
Алкилирование β-дикарбонильных соединений

Присутствие двух или даже трех электроакцепторных групп при одном атоме углерода делает оставшийся при этом атоме углерода протон(ы) достаточно кислотным (pK_a 10–15). Это означает, что даже мягкие основания могут приводить к полной енолизации таких соединений. При использовании оснований, по силе равных алколюлят-анионам или более слабых, образуется только такой анион, который стабилизирован несколькими группами: протон, имеющий по соседству только одну карбонильную группу, обычно имеет $pK_a > 20$. Наиболее важными енолятами указанного типа являются еноляты 1,3-дикарбонильных (или β-дикарбонильных) соединений.

Алкилирование 1,3-дикарбонильного соединения (или β-дикарбонильного соединения)

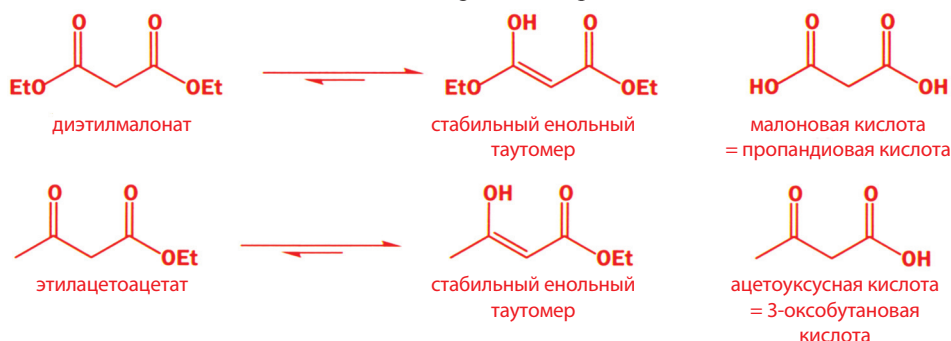


Образующийся анион очень эффективно алкируется. Этот дикетон енолизуется даже карбонатом калия и реагирует с метилиодидом с высоким выходом. Карбонат – настолько слабый нуклеофил, что основание и электрофил можно добавлять в реакционную смесь одновременно.



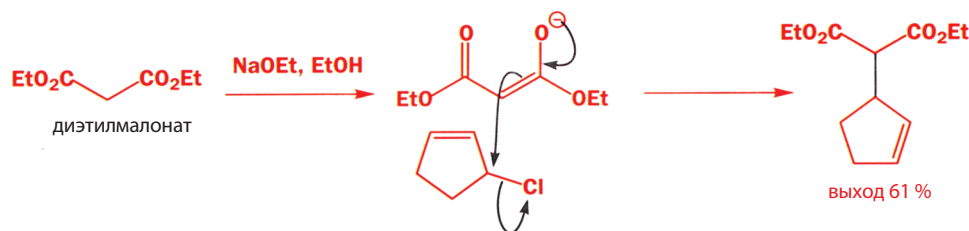
Эти соединения и их стабильные енолы вы встречали в гл. 21.

Среди β-дикарбонильных соединений два соединения выделяются по своей особой значимости: диэтилмалонат (или диметилмалонат) и этилацетоацетат. Убедитесь, что вы помните их строение и тривиальные названия.

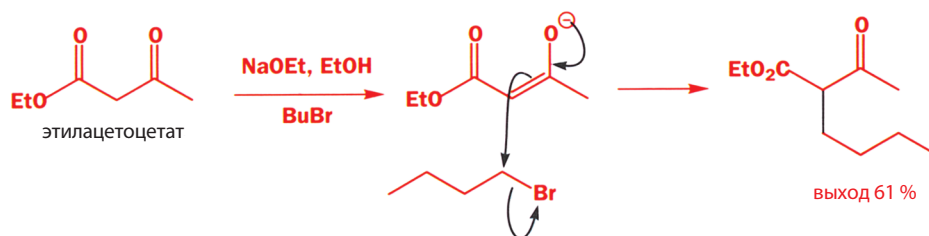


В случае этих двух эфиров важен выбор основания, поскольку возможно нуклеофильное присоединение по сложноэфирной карбонильной группе, которое может привести к переэтерификации (в случае алколюлята), гидролизу (в случае гидроксид-аниона) или образованию амида (в случае амид-анионов). Обычно лучше всего использовать алколюлят, идентичный алкоксидному компоненту сложного эфира (т. е. этилат для диэтилмалоната; метилат для диметилмалоната). Алколюляты (pK_a 16) достаточно основны для депротонирования атома углерода между двумя карбонильными группами, а если даже произойдет замещение при группе C=O, то это никак не повлияет на результат реакции.

В приведенном ниже примере электрофилом является аллильный циклопентенилхлорид, а основанием – этилат в этаноле. При проведении реакции удобнее всего добавлять один эквивалент металлического натрия к сухому этанолу.



Это же основание использовано при алкилировании этилацетоацетата бутилбромидом.

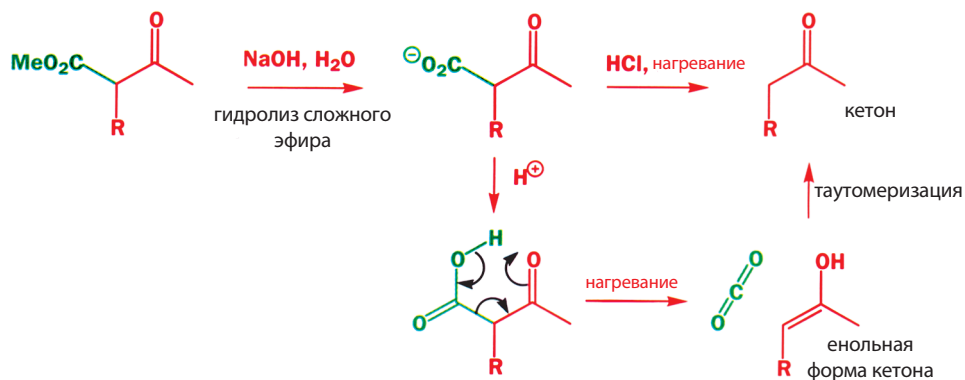


Исходная молекула может содержать различные электроноакцепторные группы практически в любом сочетании. В приведенном ниже примере анион стабилизирован совместным действием сложноэфирной и нитрильной групп. Нитрилы не являются полными аналогами карбонильных групп с точки зрения стабилизации анионов, так как для образования их енолятов требуется действие более сильных оснований (гидрид натрия) в апротонном растворителе (ДМФА). В качестве электрофила использован первичный алкилтозилат.

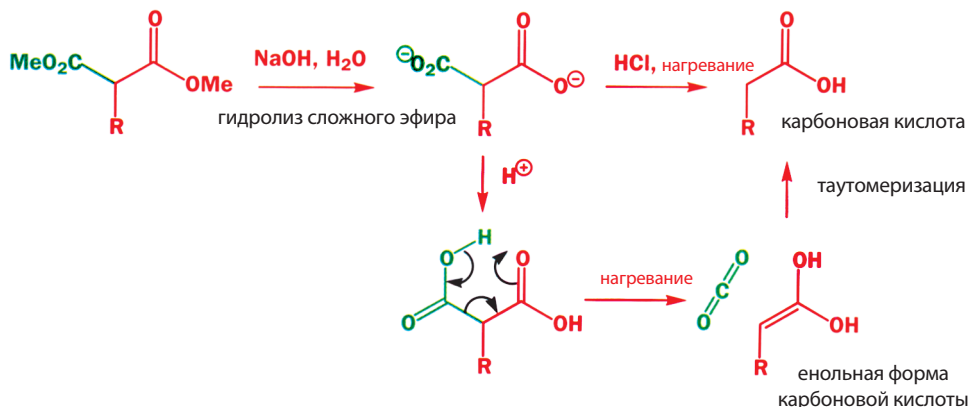


Эти дважды стабилизированные анионы настолько хорошо алкилируются, что часто их алкилируют по положению между двумя карбонильными группами, а затем удаляют одну из них. Это возможно, поскольку карбоновые кислоты с β-карбонильными группами при нагревании декарбоксилируются (теряют диоксид углерода). Приведенный далее механизм показывает, как это происходит. После алкилирования дикарбонильного соединения ненужная теперь сложноэфирная группа сначала гидролизуется основанием. Затем при подкислении и нагревании происходит декарбоксилирование через шестичленное циклическое переходное состояние, в котором кислотный протон перемещается к карбонильной группе, и выделяется молекула диоксида углерода. Первоначальным продуктом является енольная форма карбонильного соединения, которая быстро таутомеризуется в более стабильную кето-форму, теперь уже только с одной карбонильной группой. Используя этот подход, из β-кетоефиров получают кетоны, а из малоновых эфиров – монокарбоновые кислоты (гидролизуются обе сложноэфирные группы, но только одна может быть удалена декарбоксилированием). Декарбоксилирование протекает только при наличии соответствующим образом расположенной второй карбонильной группы в β-положении кислоты, поскольку продукт декарбоксилирования должен образовываться в форме енола.

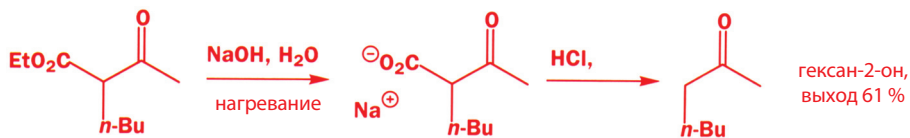
Декарбоксилирование производных ацетоуксусного эфира с образованием кетонов



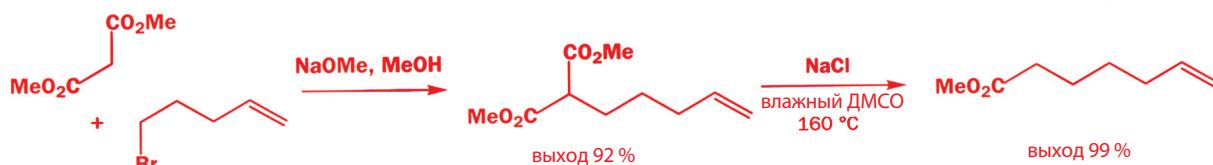
Декарбоксилирование производных ацетоуксусного эфира с образованием карбоновых кислот



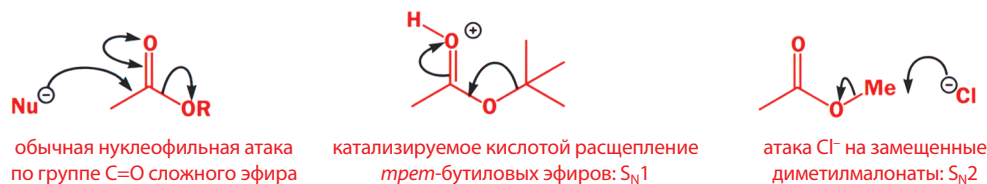
Алкилирование этилацетоацетата бутилбромидом, показанное на с. 291, можно провести с последующим декарбоксилированием продукта реакции и получением в результате гексан-2-она. Ниже показаны условия декарбоксилирования: движущей силой выделения CO₂ является нагревание, поскольку при нагревании увеличивается энтропийный член энергии активации ($T\Delta S^\ddagger$) (из одной молекулы образуются две).



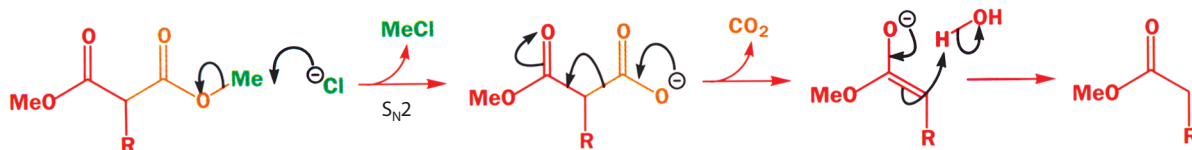
Сложные эфиры часто более предпочтительны для дальнейшего использования, чем карбоновые кислоты, и поэтому удобно удалять одну из сложноэфирных групп без гидролиза другой. Малоновый эфир нагревают в полярном апротонном растворителе, обычно ДМСО, в присутствии хлорида натрия и небольшого количества воды. Не требуется добавлять кислоты или основания, и, кроме высокой температуры, условия реакции довольно мягкие. На схеме далее показано алкилирование диметилмалоната (заметим, что в случае диметилового эфира используется NaOMe) с последующим получением метилового эфира.



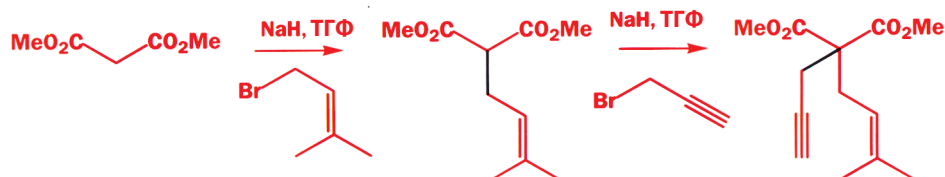
Это достаточно необычный механизм расщепления сложного эфира. Вы уже видели в гл. 17 и 25 расщепление *трет*-бутиловых эфиров в кислых растворах по S_N1 -механизму. В реакции, которую мы сейчас рассматриваем, происходит разрыв аналогичной связи (C–O), но, конечно, не по S_N1 -механизму, поскольку алкильной группой является Me. В данном случае реакция представляет собой S_N2 -замещение карбоксилат-аниона под действием Cl^- .



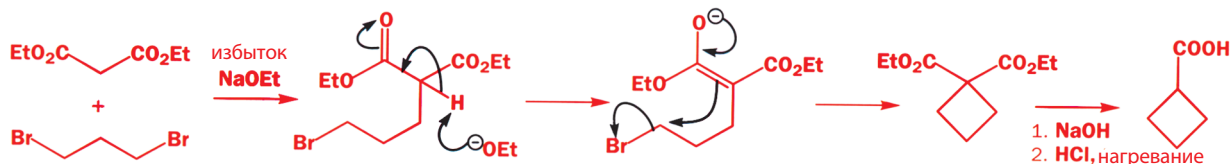
Хлорид-анион – слабый нуклеофил, но в ДМСО он более реакционно-способен, поскольку не сольватирован. Поэтому, как только происходит замещение карбоксилата, под действием высокой температуры происходит необратимое декарбоксилирование (снова в результате действия энтропийного фактора). Вторым побочным продуктом (MeCl) также выделяется в виде газа. Такое «декарбоксилирование» (а фактически удаление группы CO_2Me , а не CO_2) называется **декарбоксилированием по Крапчо**. Поскольку эта реакция включает стадию, протекающую по $\text{S}_{\text{N}}2$ -механизму, лучше использовать *метилловые* эфиры малоновой кислоты.



Мы рассмотрели только однократное алкилирование дикарбонильных соединений, но между карбонильными группами имеются два кислотных протона, и обычно возможно второе алкилирование. При использовании избытка основания и алкилгалогенида происходит повторная реакция алкилирования. Что более важно, можно ввести две различные алкильные группы, используя на первой стадии только один эквивалент основания и алкилгалогенида.

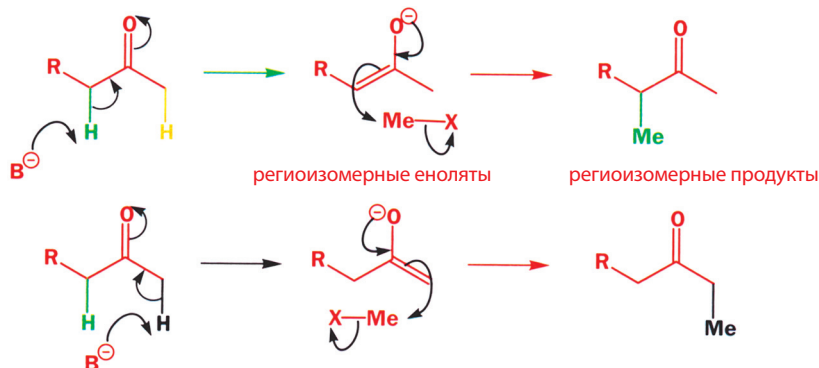


При использовании диалогеналканов возможно образование циклов в результате двух последовательных реакций алкилирования. Это важный метод получения циклоалканкарбоновых кислот. Даже четырехчленные циклы, которые обычно трудно получить (см. гл. 42, т. 3), можно синтезировать этим способом.



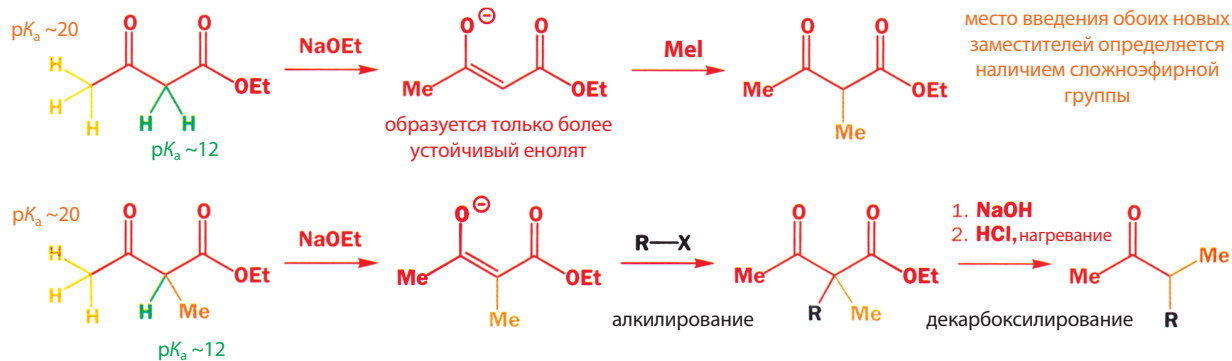
Проблема региоселективности алкилирования кетонов

Особенность кетонов состоит в том, что они содержат способные к енолизации протоны с обеих сторон карбонильной группы. За исключением симметричных кетонов или тех случаев, когда с одной стороны кетогруппы нет способных отщепляться в ходе енолизации протонов, возможно образование двух региоизомерных енолятов. Последующее алкилирование может протекать по любому из них, в результате чего получают региоизомерные продукты. Чтобы сделать алкилирование кетонов препаративной реакцией, нужно иметь возможность получать еноляты региоселективно.

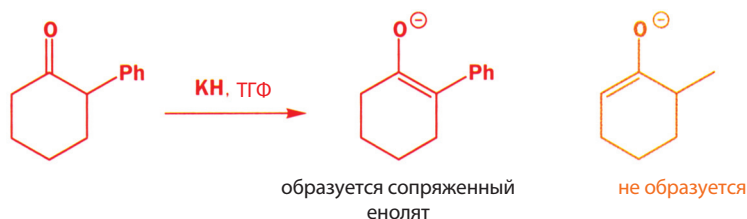


Термодинамически контролируемое образование енолятов

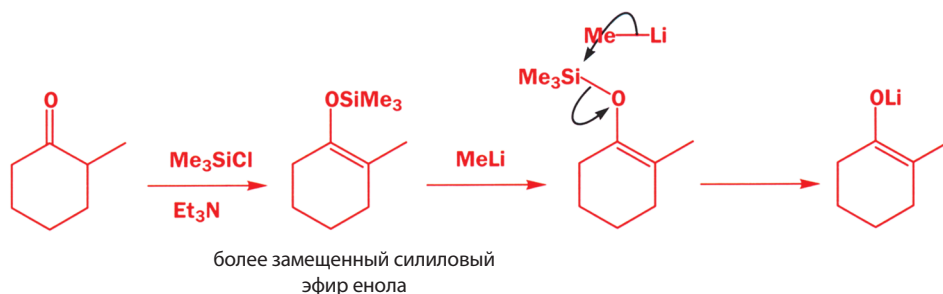
Еноляты образуются селективно в том случае, если протоны с одной стороны кетогруппы значительно более кислотные, чем с другой стороны. Это вы уже могли видеть на примере этилацетоацетата: данный кетон при действии слабых оснований ($\text{p}K_{\text{a}} < 18$) енолизуется исключительно по тому положению, где кислотность протонов увеличена второй электроноакцепторной группой. Это пример термодинамического контроля: образуется только более устойчивый из двух возможных енолятов.



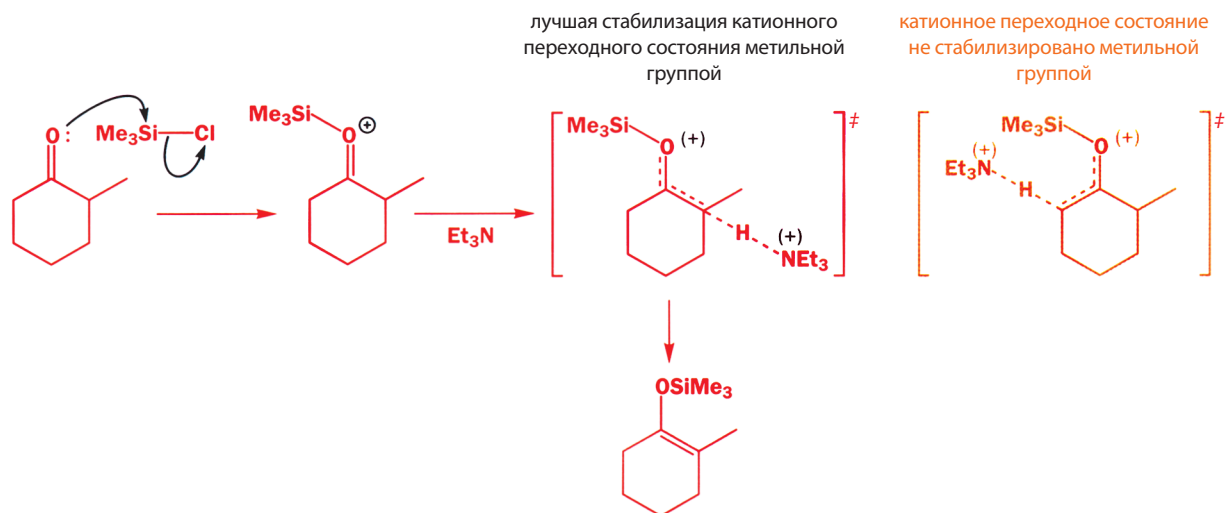
Этот принцип можно распространить и на кетоны, енолаты которых менее различаются по устойчивости. Мы говорили в гл. 21, что, поскольку енолы и енолаты – это алкены, наиболее замещенные из них должны быть более стабильны. Так, даже дополнительная алкильная группа может направлять образование енолата в условиях термодинамического контроля. Образование более устойчивого енолата требует наличия равновесия между двумя енолатами. Такое равновесие должно осуществляться посредством переноса протона. Если имеется доступный источник протонов (а это может быть даже избыток кетона), то образуется равновесная смесь двух енолатов. Состав равновесной смеси очень сильно зависит от кетона. Например, в случае 2-фенилциклогексанона сопряжение способствует образованию только одной енолатной формы. Основанием в этой реакции является гидрид калия: это сильное основание с небольшими молекулярными размерами, которое может быть использовано в тех случаях, когда возможно установление равновесия между енолатами.



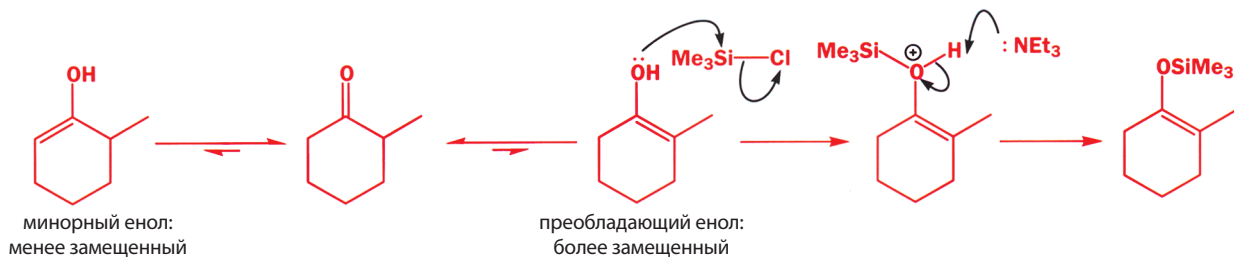
Более замещенные литиевые енолаты могут также образовываться из более замещенных силиловых эфиров енолов путем замещения при атоме кремния. Эту реакцию мы рассматривали в гл. 21. Ее значение теперь становится ясным, поскольку при обычном способе получения силиловых эфиров (Me_3SiCl , Et_3N) из несимметричных кетонов обычно образуется наиболее замещенный из двух возможных эфиров.



Одно из возможных объяснений термодинамической региоселективности стадии образования эфира енола похоже на наше рационалистическое объяснение региоселективности бромирования кетонов в кислых растворах на с. 118. Триэтиламин ($\text{p}K_{\text{a}} 10$) – слишком слабое основание для того, чтобы депротонировать исходное соединение ($\text{p}K_{\text{a}} \sim 20$). Поэтому первой стадией реакции, вероятно, является взаимодействие кремний–кислород. Отщепление протона здесь происходит через катионное переходное состояние. Это переходное состояние более стабилизировано, если протон отщепляется от атома углерода, соседнего с метильной группой: метильные группы стабилизируют частичный положительный заряд так же, как они стабилизируют катионы.



Другой возможный механизм – протекание реакции через образование енола. Связь Si–O настолько прочная, что даже нейтральные енолы реагируют с Me_3SiCl по атому кислорода. Преимущественно образуется более замещенный енол и, следовательно, более замещенный силиловый эфир енола.



Подумайте о силе оснований: MeLi – более слабое основание, чем $t\text{-BuLi}$, так что сопряженная кислота MeLi должна быть более сильной кислотой.

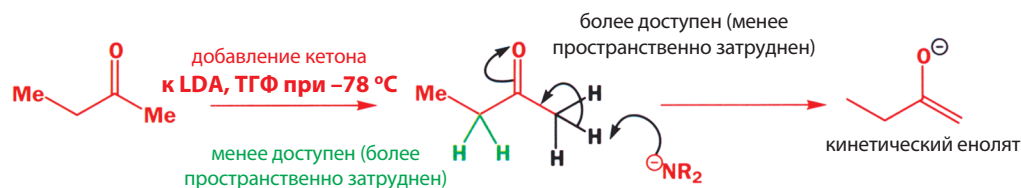


В смеси никогда не должно быть избытка кетона по отношению к основанию, иначе обмен протонов между кетоном и енолятом приведет к равновесию енольных форм. Кинетическое образование енолятов с использованием LDA необходимо проводить, добавляя кетон к LDA, чтобы во время реакции LDA всегда имелся в избытке.

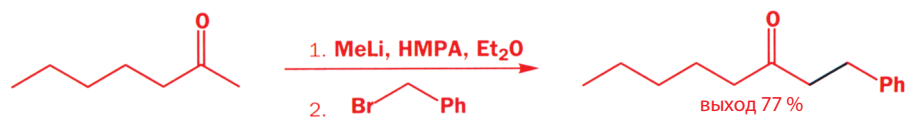
Кинетически контролируемое образование енолятов

Молекула LDA слишком пространственно затруднена, чтобы атаковать группу $\text{C}=\text{O}$, и вместо этого атакует связь $\text{C}-\text{H}$. По той же причине, если существует выбор, LDA будет атаковать наименее пространственно затрудненную связь $\text{C}-\text{H}$ из всех возможных. Он будет также прежде всего атаковать более кислотные связи $\text{C}-\text{H}$, а такими обычно являются связи $\text{C}-\text{H}$ при наименее замещенном атоме углерода. Кроме того, атаке по наименее замещенному углеродному атому благоприятствует статистика, поскольку при менее замещенном атоме углерода имеется большее количество способных к отщеплению протонов (три по сравнению с двумя в этом примере), так что, даже если скорости будут одинаковы, предпочтительно образуется менее замещенный енолят.

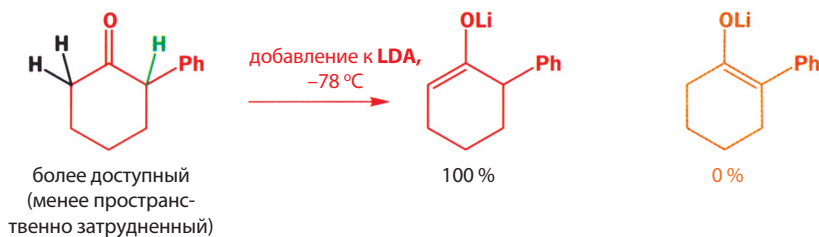
Суммарное действие этих факторов гарантирует, что единственным образующимся будет енолят с наименьшим числом заместителей при двойной связи в том случае, если мы предотвратим равновесное превращение енолятов с образованием более устойчивого, более замещенного из них. Это означает, что реакцию следует проводить при низкой температуре, обычно -78°C , не хранить долго реакционную смесь и использовать избыток сильного основания для полного и необратимого депротонирования кетона, источника протонов. При этом получается тот енолят, который образуется быстрее, а именно: кинетический енолят. В данном случае нет необходимости, чтобы он был наиболее устойчивым.



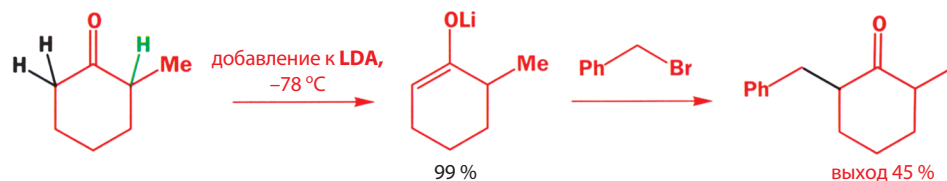
Обычно такого эффекта заместителей достаточно для осуществления селективного кинетического депротонирования метилкетонов за счет различия между Me и другими алкильными группами. В приведенном ниже примере использовано необычное основание – MeLi. LDA тоже был, вероятно, испробован, но, возможно, давал худшую селективность. На практике для получения кинетического енолята всегда следует прежде всего пробовать использовать LDA.



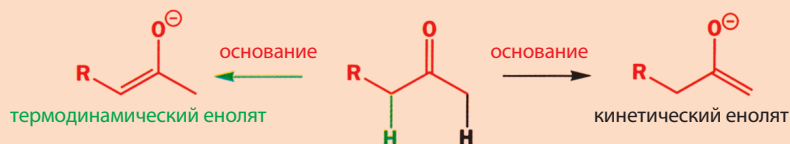
Тот же метод применим в случае 2-замещенных циклогексанонов: образуется менее замещенный енолят. Даже в случае 2-фенилциклогексанона, для которого, как вы уже видели, термодинамически очень предпочтительно образование сопряженного енолята, образуется только менее замещенный енолят.



2-Метилциклогексанон по этой методике может быть региоселективно проалкилирован с использованием LDA и бензилбромида.



• Региоселективное образование енолятов кетонов



Термодинамические еноляты:

- более замещенные,
- более устойчивые,
- предпочтительно образуются при избытке кетона, высокой температуре, длительном времени реакции.

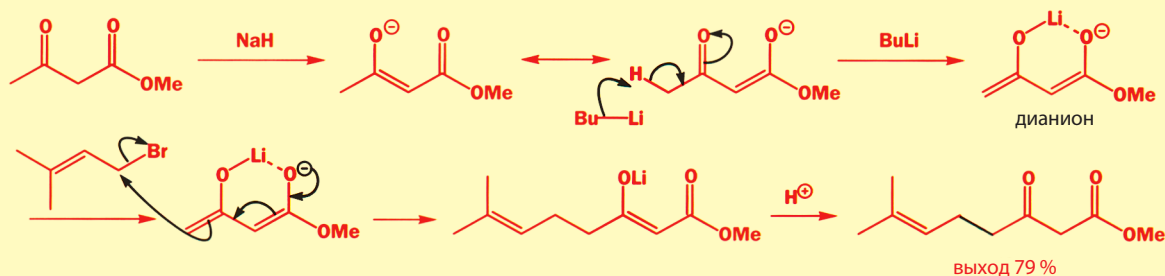
Кинетические еноляты:

- менее замещенные,
- менее устойчивые,
- предпочтительно образуются в присутствии сильного стерически затрудненного основания, при низкой температуре, коротком времени реакции

Получение дианиона позволяет провести алкилирование метилацетоацетата с необычной региоселективностью

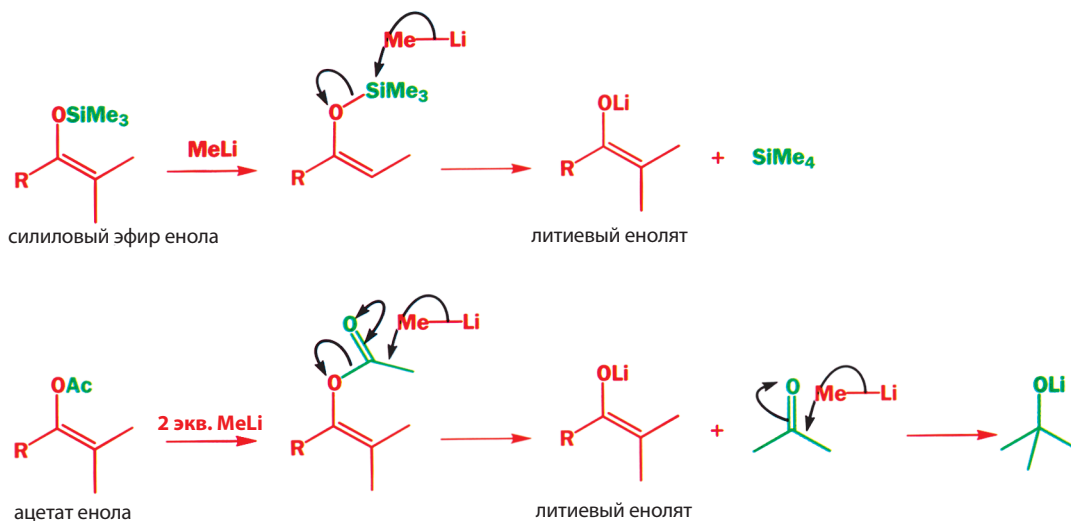
В гл. 24 мы показали, что образующийся последним анионный центр дианиона или трианиона является наиболее реакционноспособным. Метилацетоацетат обычно алкилируется по центральному атому углерода, который является местом образования наиболее стабильного енолята. Но дианион метилацетоацетата, получающийся при удалении второго протона от обычного енолята действием очень сильного основания

(обычно бутиллития), реагирует в первую очередь по менее стабильному анионному центру: терминальной метильной группе. Протонирование более стабильного енолята приводит к образованию продукта. Бутиллитий можно использовать в качестве основания, поскольку промежуточно образующийся енолят-анион не является электрофилом.



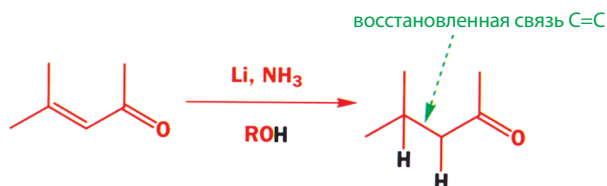
Решение проблемы региоселективности: еноны

Еноляты можно получить региоселективно, например, из силиловых эфиров енолов или енолацетатов обработкой их алкиллитием. При этом происходят две реакции замещения, в которых RLi заменяет енолят: одна $S_N2(\text{Si})$, а другая – атака по группе C=O. Если в реакционной смеси нет источника протонов, еноляты имеют ту же региохимию, что и их стабильные предшественники, и в результате образуется единственный региоизомер енолята. Но проблема состоит в том, что для получения самих простых или сложных эфиров енолов обычно необходимо провести региоселективную енолизацию! В двух случаях этот метод тем не менее пригоден для использования: когда требуется более замещенный литиевый енолят (который трудно получить селективно другими методами) и когда силиловый эфир енола может быть получен по методикам, не включающим депротонирования. Эти методы мы теперь и рассмотрим.

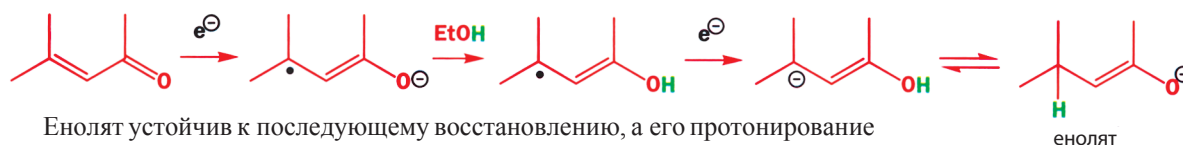


Региоспецифичное образование енолятов при восстановлении енонов растворяющимся металлом

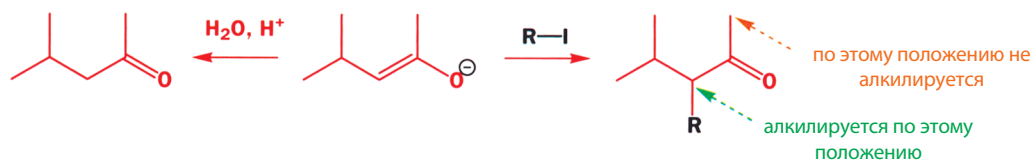
В гл. 24 вы познакомились с реакцией **восстановления по Бёрчу**: использованием растворяющегося металла (например, K, Na или Li в жидком аммиаке) для восстановления ароматических циклов и алкинов. Восстановление енонов растворяющимся металлом, а именно металлическим литием в жидком аммиаке, похоже на эти реакции. В ходе восстановления связь C=C енона восстанавливается, а связь C=O не затрагивается. В качестве источника протонов необходимо добавлять спирт. В ходе реакции молекула поэтапно присоединяет два электрона и два протона, что суммарно соответствует присоединению молекулы водорода к двойной связи.



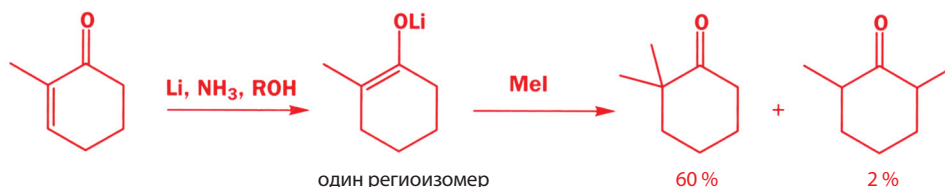
Механизм аналогичен описанному на с. 231: сначала происходит перенос одного электрона с образованием анион-радикала, а затем протонирование этого анион-радикала спиртом с образованием радикала. При переносе второго электрона образуется анион, который таутомеризуется в енолят.



Енолят устойчив к последующему восстановлению, а его протонирование при дальнейшей обработке водной кислотой приводит к кетону. Но более интересна реакция с алкилгалогенидом: поскольку енолят образуется только по тому положению, где ранее находилась двойная связь енона, можно провести региоселективное алкилирование.

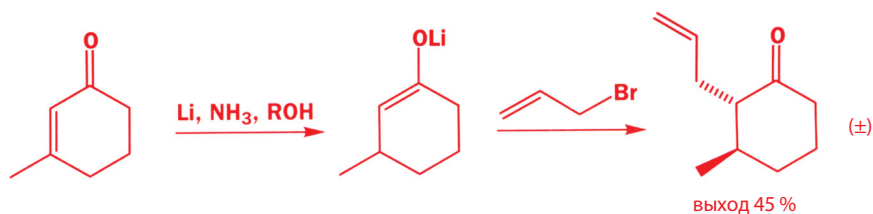


Мы уже говорили, что равновесная смесь енолятов 2-метилциклогексанона содержит региоизомеры в соотношении примерно 4:1. При восстановлении енона в енолят образуется только 2 % нежелательного региоизомера.



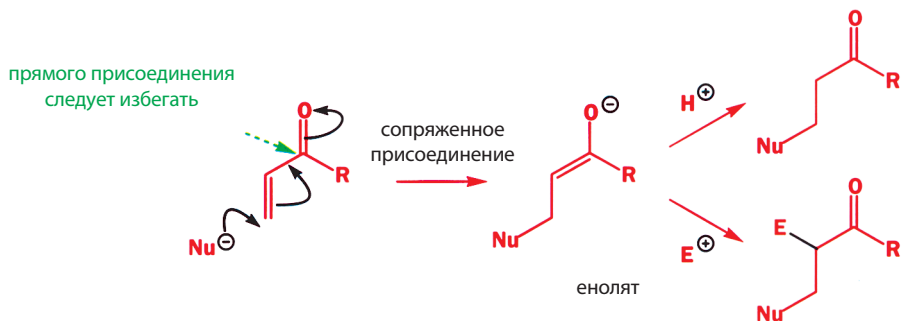
Для переноса электрона не имеют значения пространственные затруднения, поэтому в этом случае можно использовать замещенные алкены. В приведенном далее примере енолят реагирует с аллилбромидом, образуя единственный стереоизомер продукта реакции (аллилбромид присоединяется со стороны, противоположной метильной группе). Естественно,

образуется только один региоизомер. Ни в одной реакции, включающей стадию депротонирования, не происходит образования только одного изомерного енолята.



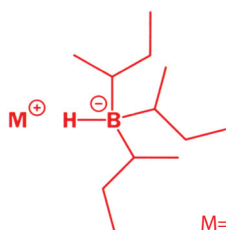
Региоспецифичное образование енолятов при сопряженном присоединении к енонам

Поскольку мы подробно не обсуждали это в гл. 10 (т. 1), отметим, что при сопряженном присоединении к енонам сначала образуются еноляты, которые при дальнейшей обработке обычно протонируются. Но и в этом случае при правильном подборе условий также можно ввести енолят в дальнейшие реакции.



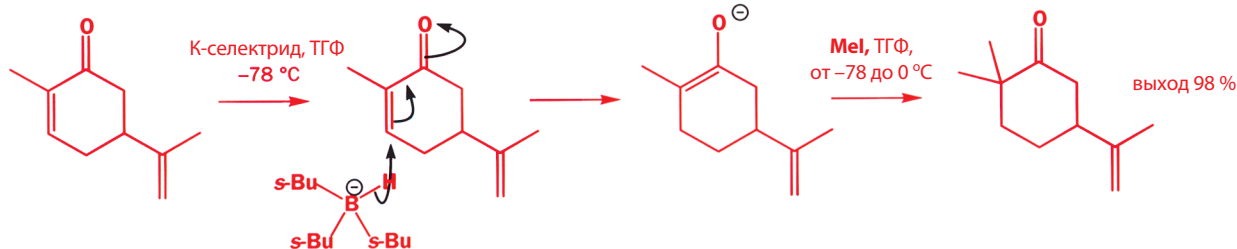
Простейшие продукты образуются в случае $\text{Nu} = \text{H}$, но в этом случае возникает проблема региоселективности на стадии атаки нуклеофила. Поэтому нужно использовать нуклеофильные синтетические эквиваленты гидридов, которые селективно вступали бы в сопряженное присоединение к енонам. Это обычно достигается использованием очень объемистых гидридных реагентов, таких как три(*втор*-бутил)борогидриды лития или калия (часто используемые под торговыми наименованиями L- или K-селектрид соответственно). В этом примере K-селектрид восстанавливает енон в енолят, который алкилируют метилиодидом, причем образуется единственный региоизомер. Эта реакция также иллюстрирует различие в реакционной способности между сопряженной и изолированной двойными связями.

Объемистый восстановитель

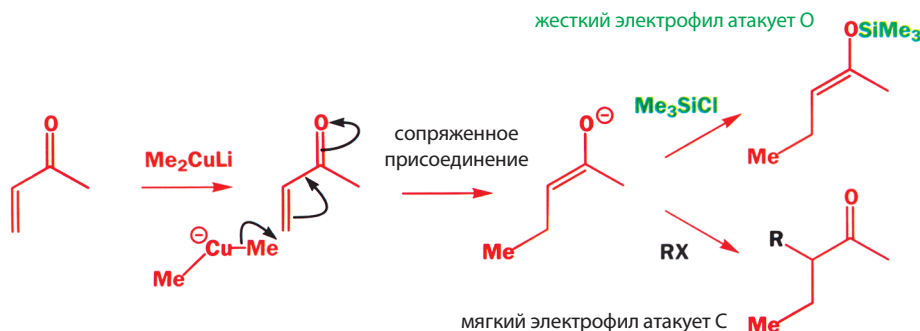


$\text{M}=\text{Li}$: три(*втор*-бутил)борогидрид лития (L-селектрид)

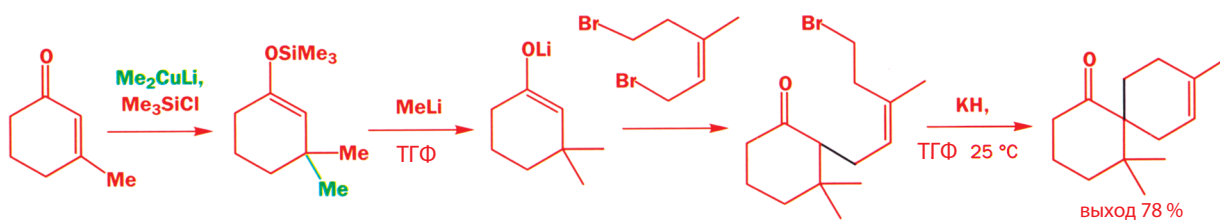
$\text{M}=\text{K}$: три(*втор*-бутил)борогидрид калия (K-селектрид)



При использовании медьорганических реагентов при сопряженном присоединении в молекулу вводится новая алкильная группа, а если образующийся в результате енолят тоже способен алкилироваться, то в одну стадию образуются две новые связи C–C (**тандемная реакция**: одно образование связи C–C следует за другим). В гл. 10 мы объясняли, что присоединение органических купратов лучше всего проводить в присутствии Me_3SiCl : продуктом этой реакции является силиловый эфир енола, образующийся региоселективно (двойная связь «енола» всегда находится в том положении, где она находилась в исходном еноне).



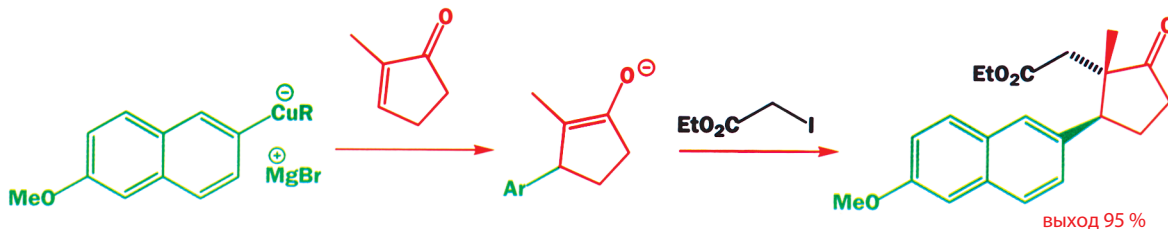
Силиловые эфиры енолов настолько нереакционноспособны, что напрямую не алкилируются алкилгалогенидами. Но, превратив их в литиевые еноляты, можно провести все обычные реакции алкилирования. Реакция этого типа является ключевой стадией в синтезе природного соединения α -чемигрина. Сопряженное присоединение Me_2CuLi дает енолят, который перехватывается триметилсилилхлоридом. Метиллитий превращает образовавшийся в результате силиловый эфир енола в литиевый енолят (это $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакция у атома кремния). Природный продукт содержит спиро-сочлененный шестичленный цикл, присоединенный по положению, в котором образуется енолят. Для образования этого цикла использовано алкилирование дибромидом (описано на с. 293). Первая реакция замещения происходит под действием более реакционноспособного аллильного бромиды. Вторая енолизация, необходимая для образования цикла, может быть осуществлена в условиях равновесия, поскольку требуемый шестичленный цикл образуется быстрее, чем нежелательный восьмичленный цикл – продукт атаки атома углерода с другой стороны кетогруппы.



Среди таких tandemных реакций сопряженного присоединения–алкилирования одни из наиболее важных – реакции цикlopентенонов. В случае самого цикlopентенона в результате обычно образуются *транс*-диастереомеры, поскольку алкилирующий агент подходит с пространственно менее затрудненной стороны енолята.

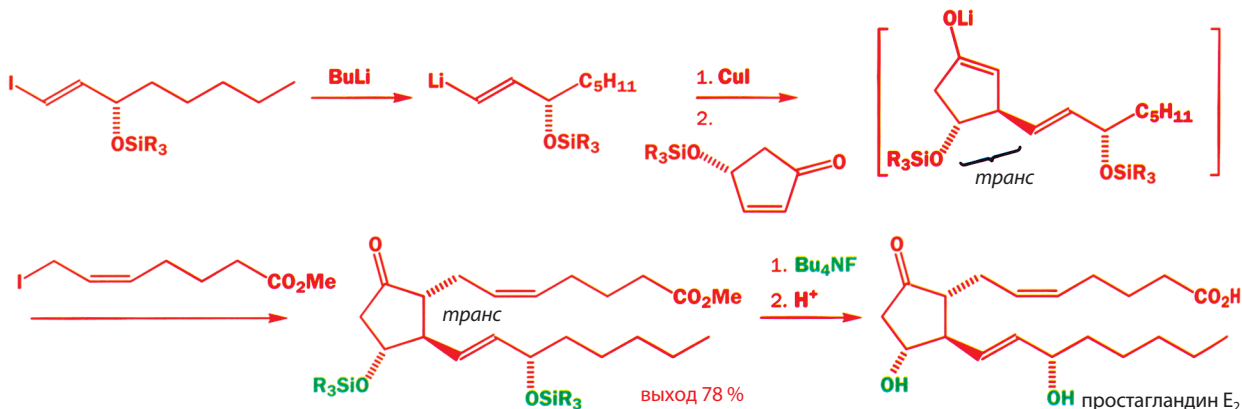


Этот тип стереоселективности демонстрируется в приведенном ниже примере. В нем рассматривается более сложный, но в действительности очень похожий случай присоединения арилкупрата с последующим алкилированием (в *транс*-положение по отношению к объемистой группе Ar) иодэфиром.



Рёдзи Ноёри работает в Японии в университете Нагойи. Он ввел в практику многие синтетические методы, наиболее важные из которых позволяют получить чистые энантиомеры при использовании хиральных катализаторов. Некоторые примеры таких реакций приведены в гл. 45. (т. 3)

Одной из наиболее ярких иллюстраций возможностей сопряженного присоединения с последующим алкилированием может служить короткий синтез биологически важной молекулы простагландина E_2 , выполненный Рёдзи Ноёри (Япония). Медьорганический реагент и алкилирующий агент содержали в защищенной форме все функциональные группы, которые были необходимо в обоих боковых цепях ключевой молекулы. Требуемая *транс*-стереохимия определялась ключевой стадией, приводящей с выходом 78 % к продукту, в котором требовалось только удалить силильные и сложноэфирные защитные группировки. Металлоорганический нуклеофил был получен из винилиодида обменом галоген–металл (гл. 9, т. 1). В присутствии иодида меди этот винилитий вступал в реакцию сопряженного присоединения к цикlopентенону, образуя промежуточный енолят. Поскольку в этом случае исходный енон уже



содержал асимметрический центр, эта стадия также была стереоселективной: атака по пространственно наименее затрудненной стороне (противоположной силиловому эфиру) приводила к продукту *транс*-конфигурации. Полученный енолят алкилировали алкилиодидом, содержащим терминальную сложно-эфирную группу. При этой реакции также образовывался *транс*-замещенный продукт. Особенно важно, что в этой реакции не происходило равновесного превращения енолятов, и поэтому нежелательное E1cB-элиминирование силоксигруппы, которое должно было бы происходить в случае образования другого енолята, не наблюдалось.

Заклучение

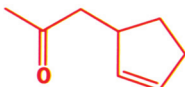
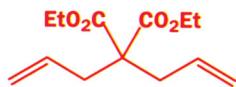
Мы рассмотрели реакции енолятов и их синтетических эквивалентов с алкилгалогенидами. В гл. 27 мы рассмотрим реакции тех же самых эквивалентов енолятов с другим классом электрофилов – самими карбонильными соединениями. Ниже суммированы методы алкилирования енолятов.

Методы алкилирования енолятов

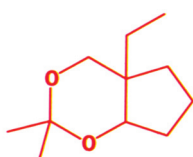
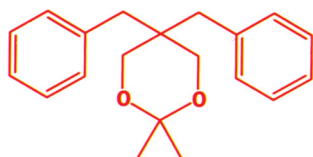
Специфические эквиваленты енолов	Примечания
<p>Для алкилирования сложных эфиров</p> <ul style="list-style-type: none"> LDA → литиевый енолят Использование диэтил- или диметилмалоната с последующим декарбоксилированием 	Приводит к образованию кислот (NaOH, HCl) или сложных эфиров (NaCl, DMSO)
<p>Для алкилирования альдегидов</p> <ul style="list-style-type: none"> Использование енаминов Использование силиловых эфиров енолов Использование азаенолятов 	<p>В случае реакционноспособных алкилирующих агентов</p> <p>В случае S_N1-реакционноспособных алкилирующих агентов</p> <p>В случае S_N2-реакционноспособных алкилирующих агентов</p>
<p>Для алкилирования симметричных кетонов</p> <ul style="list-style-type: none"> LDA → литиевый енолят Использование ацетоацетата с последующим декарбоксилированием Использование енаминов Использование силиловых эфиров енолов Использование азаенолятов 	<p>Эквивалентно ацилированию ацетона</p> <p>В случае реакционноспособных алкилирующих агентов</p> <p>В случае S_N1-реакционноспособных алкилирующих агентов</p> <p>В случае S_N2-реакционноспособных алкилирующих агентов</p>
<p>Для алкилирования несимметричных кетонов по более замещенному положению</p> <ul style="list-style-type: none"> Me₃SiCl, Et₃N → силиловый эфир енола Me₃SiCl, Et₃N → силиловый эфир енола → литиевый енолят с MeLi Двукратное алкилирование этилацетоацетата с последующим декарбоксилированием Присоединение или восстановление енона с образованием специфического литиевого енолята или силилового эфира енола 	<p>В случае S_N1-реакционноспособных алкилирующих агентов</p> <p>В случае S_N2-реакционноспособных алкилирующих агентов</p> <p>Два последовательных алкилирования этилацетоацетата</p>
<p>Для алкилирования несимметричных кетонов по менее замещенному положению</p> <ul style="list-style-type: none"> LDA → кинетический литиевый енолят LDA, затем Me₃SiCl → силиловый эфир енола Использование дианиона алкилированного ацетоацетата с последующим декарбоксилированием Использование енаминов 	<p>В случае S_N2-реакционноспособных электрофилов</p> <p>В случае S_N1-реакционноспособных электрофилов</p> <p>Два последовательных алкилирования этилацетоацетата</p> <p>В случае реакционноспособных электрофилов</p>

Задачи

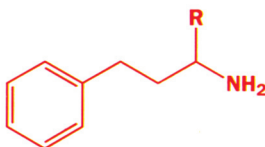
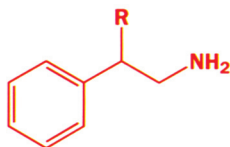
1. Предложите способы получения следующих соединений алкилированием енолов или енолятов:



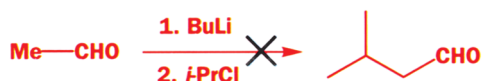
2. Как можно получить приведенные ниже соединения с использованием реакций алкилирования енолов или енолятов на одной из стадий синтеза?



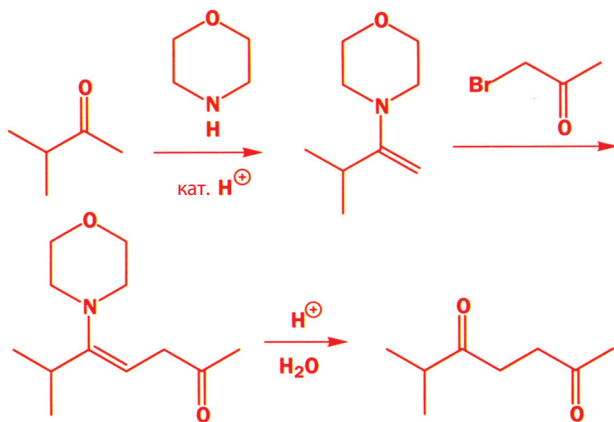
3. Как можно синтезировать приведенные ниже амины с использованием реакций алкилирования енолятов в какой-либо части синтеза?



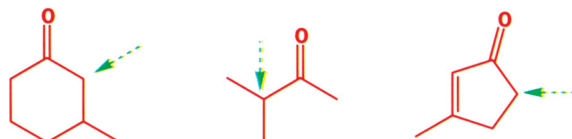
4. Эта попытка алкилирования енолята не приводит к требуемому продукту. Что сделано неправильно? Образование какого продукта можно было бы ожидать в этой реакции?



5. Изобразите механизмы образования приведенного ниже енамина, его реакции с показанным алкилгалогенидом и гидролиза продукта реакции.

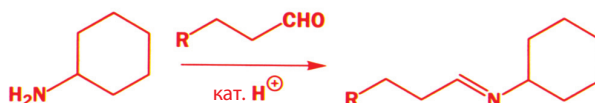


6. Как бы вы получили синтетические эквиваленты енолов в положениях, отмеченных стрелками (не обязательно выбирать в качестве исходного соединения показанное простое карбонильное соединение).

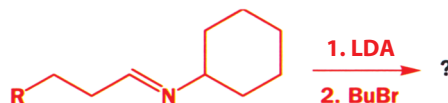


7. Как соединения, предложенные в задаче 6, будут реагировать а) с Br_2 ; б) с первичным алкилгалогенидом RCH_2Br ?

8. Изобразите механизм образования имина из циклогексиламина и указанного альдегида:



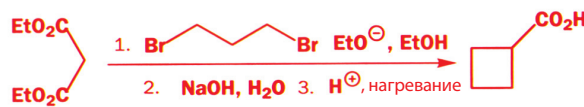
9. Как имин, синтезированный в задаче 8, будет реагировать с LDA с последующей обработкой $n\text{-BuBr}$? Изобразите механизм каждой стадии: реакции с LDA, реакции продукта с $n\text{-BuBr}$ и обработки реакционной смеси.



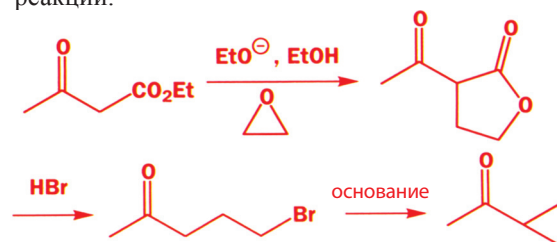
10. Что могло бы происходить при попытке осуществить эту реакцию?



11. Предложите механизм следующей реакции:



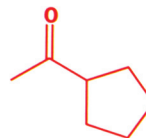
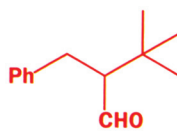
12. На чем основан приведенный ниже метод получения циклопропилкетонатов? Укажите механизм всех реакций.



13. Изобразите строение промежуточных продуктов в следующей последовательности реакций и механизмы каждой стадии. Прокомментируйте образование показанного продукта.



14. Предложите, как можно получить приведенные ниже соединения с использованием реакций алкилирования енолов или енолятов хотя бы на одной стадии. Объясните ваш выбор специфического эквивалентов енола.



Возвращаясь к прочитанному

- Реакции карбонильных соединений с цианидом, борогидридом и бисульфитными нуклеофилами (гл. 6)
- Реакции карбонильных соединений с металлоорганическими нуклеофилами (гл. 9)
- Участие карбонильных соединений в реакциях нуклеофильного замещения (гл. 12 и 14)
- Реакции енолов и енолятов с гетероатомными электрофилами, такими как Br_2 и NO^+ (гл. 21)
- Реакции енолятов и их эквивалентов с алкилирующими агентами (гл. 26)

Обсуждаемые проблемы

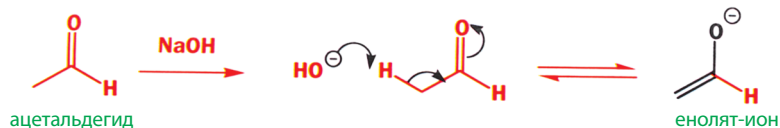
- Реакции, в которых карбонильные соединения являются как нуклеофилами, так и электрофилами
- Получение гидроксикарбонильных соединений или енонов альдольно-кетоновой конденсацией
- Как получить желаемый продукт в альдольно-кетоновой конденсации
- Различные методы проведения альдольно-кетоновой конденсации в случае енолятов альдегидов, кетонов и сложных эфиров
- Использование формальдегида в качестве электрофила
- Предсказание направления межмолекулярной альдольной конденсации

Заглядывая в перед

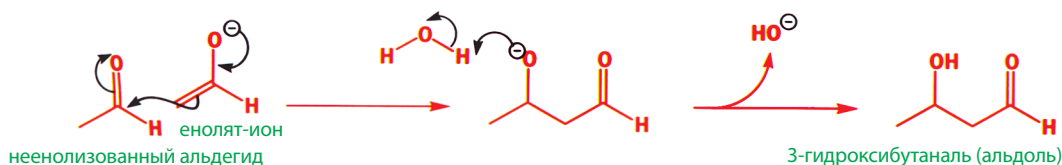
- Участие енолятов в замещении у группы $\text{C}=\text{O}$ (гл. 28)
- Сопряженное присоединение енолятов (гл. 29)
- Синтез ароматических гетероциклов (гл. 44)
- Асимметрический синтез (гл. 45)
- Биоорганическая химия (гл. 49–51)

Введение: альдольно-кетоновая конденсация

Простейшим способом к енолизации альдегидом является ацетальдегид [этаналь (CH_3CHO)]. Что происходит, когда мы добавляем небольшое количество основания, скажем NaOH , к этому альдегиду? Некоторые молекулы превращаются в енолят-ионы.

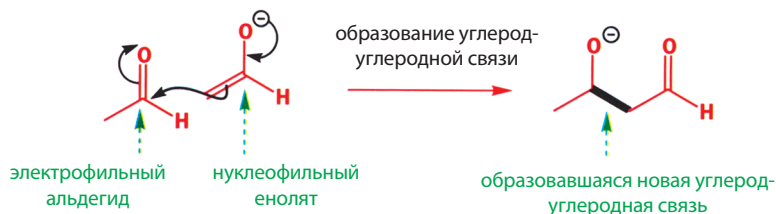


Образуется очень небольшое количество нуклеофильного енолят-иона: гидроксид не настолько основен, чтобы полностью енолизировать альдегид. Каждая молекула енолята окружена молекулами неенолизованного альдегида, которые содержат нетронутую электрофильную карбонильную группу. Каждый енолят-ион будет атаковать одну из этих молекул альдегида с образованием алколят-иона, который будет затем протонироваться молекулой воды, образовавшейся на первой стадии.



В результате реакции образуется альдегид, содержащий гидроксильную группу (альдегид-алкоголь), тривиальное название которого **альдол**. Такая реакция между енолятами (или енолами) и карбонильными соединениями называется альдольной конденсацией, хотя продукт не обязательно является гидроксальдегидом. Отметим, что основной катализатор (гидроксид-ион) регенерируется на последней стадии, так что процесс представляет собой каталитическую реакцию.

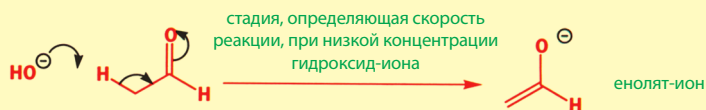
Эта реакция очень важна, поскольку при атаке нуклеофильного енолята электрофильным альдегидом образуется новая углерод-углеродная связь. Эта связь показана черным цветом на приведенной схеме ключевой стадии реакции.



Кинетическое уравнение реакции альдольной конденсации

Эта стадия не только наиболее важная; она обычно является и определяющей скоростью. Скорость альдольной конденсации при низкой концентрации гидроксид-иона, как было найдено экспериментально, выражается уравнением:

$$\text{скорость} = k_2[\text{CH}_3\text{CHO}][\text{OH}^-]$$

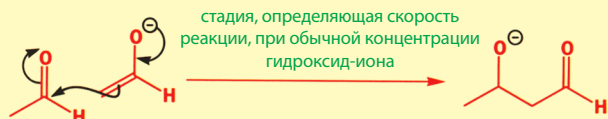


Это уравнение показывает, что стадия образования енолят-иона определяет скорость реакции. Хотя эта реакция – реакция переноса протона, которая обычно происходит быстро, в этом случае протон необходимо оторвать от атома углерода. Перенос протона от атома углерода и к нему может быть медленным.

При более высокой концентрации гидроксид-иона реакция становится тримолекулярной (это показывает обозначение k_3), и концентрация альдегида входит в кинетическое уравнение во второй степени:

$$\text{скорость} = k_3[\text{CH}_3\text{CHO}]^2[\text{HO}^-]$$

Механизм, конечно, не включает столкновение трех молекул. Изменилась стадия, определяющая скорость: теперь это вторая стадия реакции.

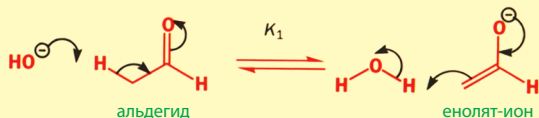


Но эта реакция еще не дает выражение для скорости тримолекулярной реакции.

Скорость этой стадии выражается уравнением

$$\text{скорость} = k_2[\text{CH}_3\text{CHO}][\text{енолят-ион}]$$

Мы не можем измерить концентрацию енолята, но в этом нет необходимости, поскольку енолят и альдегид находятся в равновесии.



Так что мы можем выразить концентрацию енолята, используя K_1 как константу равновесия и пренебрегая концентрацией воды

$$K_1 = \frac{[\text{енолят-ион}]}{[\text{MeCHO}][\text{HO}^-]}$$

Или, переписав соотношение таким образом, чтобы получить выражение для концентрации енолят-иона

$$[\text{енолят-ион}] = K_1[\text{CH}_3\text{CHO}][\text{HO}^-]$$

Далее подставляем это произведение в выражение для скорости реакции

$$\text{скорость} = k_2[\text{CH}_3\text{CHO}][\text{енолят-ион}]$$

$$= k_2[\text{CH}_3\text{CHO}]K_1[\text{CH}_3\text{CHO}][\text{HO}^-] = k_2K_1[\text{CH}_3\text{CHO}]^2[\text{HO}^-]$$

Это именно то, что наблюдается, если мы вспомним, что

$$\text{скорость} = k_3[\text{CH}_3\text{CHO}]^2[\text{HO}^-]$$

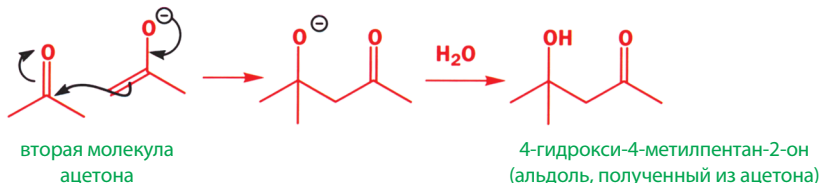
Итак, мы возвращаемся к константе скорости тримолекулярной реакции. Константа k_3 в действительности является произведением констант равновесия K_1 и константы скорости бимолекулярной реакции k_2 , так что $k_3 = K_1k_2$. Вы встречали подобное произведение в выражении скорости реакции гидролиза амида (гл. 13, т. 1) и E1CB-элиминирования (гл. 19, с. 70).

Альдольная конденсация так же хорошо протекает и с кетонами. В качестве примера приведем ацетон, поскольку в его альдольной конденсации образуется важный продукт. Кроме того, ацетон – симметричный кетон, и поэтому не возникает вопросов о направлении енолизации.

Стадия енолизации



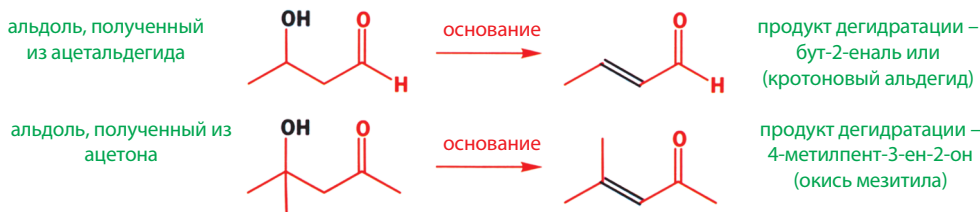
Стадия образования углерод-углеродной связи



В случае ацетона реакцию требуется проводить так, чтобы исключить возможность соприкосновения альдольного продукта с основанием. Аппарат для проведения этой реакции устроен таким образом, что при нагревании летучий ацетон конденсируется в сосуде, содержащем нерастворимое основание. Менее летучий альдольный продукт не контактирует с основанием.

Каждая стадия аналогична соответствующей стадии альдольной конденсации ацетальдегида, и продуктом реакции также является гидроксикарбонильное соединение, но на этот раз гидроксикетон.

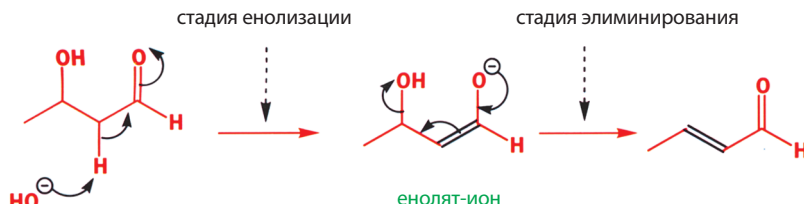
Реакция ацетальдегида хорошо протекает при добавлении одной капли разбавленного раствора гидроксида натрия к ацетальдегиду. Реакцию ацетона лучше всего проводить при катализе нерастворимым основанием, гидроксидом бария $[\text{Ba}(\text{OH})_2]$. В обоих случаях концентрация гидроксид-аниона остается низкой. Без соблюдения этой предосторожности в качестве конечного продукта реакции образуется не альдоль. Если использовать большее количество основания, то протекают последующие реакции, поскольку альдоль в условиях реакции очень легко дегидратируется с образованием стабильного сопряженного незамещенного карбонильного соединения. В случае ацеталь-



дегида получается бут-2-еналь (кетоновый альдегид). Реакция конденсации двух молекул карбонильного соединения, приводящая к α,β -непредельному альдегиду или кетону, называется кетоновой конденсацией.

С этой реакцией элиминирования вы познакомились в гл. 19. Обычно в основном растворе элиминирование воды из спирта невозможно, но в этом случае оно осуществляется из-за наличия карбонильной группы. Вторая происходящая реакция также начинается с енолизации, это реакция E1cB.

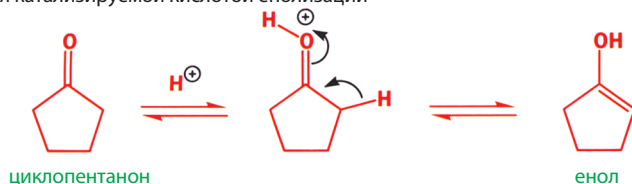
■ Механизм E1cB обсуждался на с. 67.



Примеры, которые будут рассмотрены далее в этой главе, показывают, что катализируемая основанием альдольно-кетоновая конденсация иногда приводит к образованию альдолей, а иногда – продуктов элиминирования. Это обычно определяется условиями реакции. Более жесткие условия (более сильные основание, более высокая температура, большее время реакции) способствуют образованию продукта элиминирования. Влияет и структура реагентов. В некоторых случаях легко остановиться на стадии образования альдоля, тогда как в других случаях практически всегда образуется продукт элиминирования. Конечно, нет необходимости запоминать эти результаты. При необходимости провести альдольную конденсацию требуемые сведения можно найти в обширном обзоре, опубликованном в сборнике «*Organic Reactions*» за 1968 г., и на этом основании выбрать наилучшие условия для достижения необходимого вам результата.

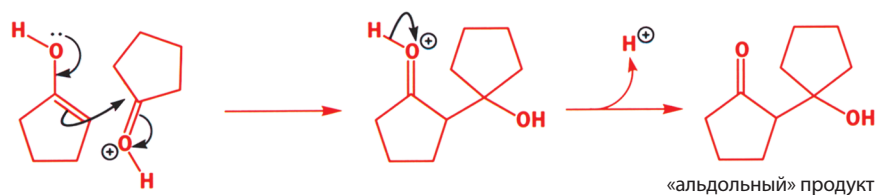
Элиминирование значительно легче протекает в кислых растворах, и катализируемая кислотой альдольно-кетоновая конденсация обычно приводит к образованию ненасыщенных соединений, а не альдолей. В приведенном ниже простом примере из симметричного циклического кетона в кислых или в основных условиях с высоким выходом образуется енон. На примере этой кислотно-катализируемой реакции мы рассмотрим ее механизм. Прежде всего, кетон енолизуется под действием кислоты (как это происходит, описано в гл. 21).

Стадия катализируемой кислотой енолизации

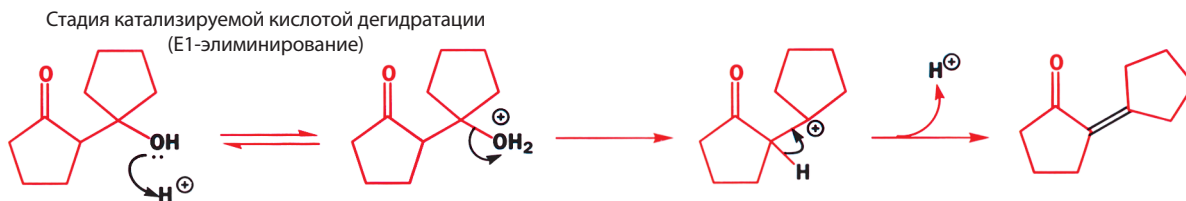


Затем образуется альдоль. Енол менее нуклеофилен, чем енолят, но реакция идет, поскольку электрофильный карбонильный компонент протонирован. Протекает катализируемая кислотой альдольная конденсация.

Стадия катализируемого кислотой альдольного присоединения

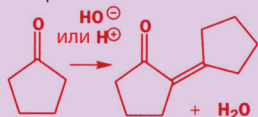


Альдоль, образующийся в этой реакции, – это третичный спирт, который должен легко подвергаться элиминированию по E1-механизму в присутствии кислоты, даже в отсутствие карбонильной группы. Но наличие карбонильной группы приводит к образованию исключительно устойчивого сопряженного енона. Отметим, что дегидратация в действительности также катализируется кислотой, так как кислота регенерируется на последней стадии.



▶ Реакции конденсации.

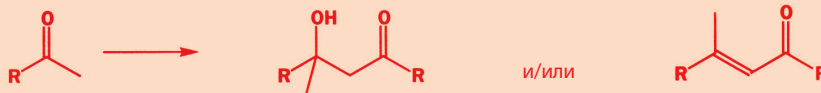
конденсация
циклопентанона



Для реакций этого типа часто используется термин «конденсация». Конденсацией называются реакции, в которых две молекулы объединяются в молекулу большего размера с потерей другой небольшой молекулы – обычно воды. Так, с отщеплением молекулы воды реагируют две молекулы кетона. Такая реакция называется **кетоновой конденсацией**, и можно сказать: «две молекулы циклопентанона конденсируются с образованием сопряженного енона». Вы также можете встретиться с использованием термина «конденсация» для всех альдольных реакций, независимо от того, протекают ли они с дегидратацией или нет. Различие здесь не столь важно.

Ни один из этих интермедиатов на практике не фиксируют и не выделяют. Простая обработка кетона кислотой приводит к енону с высоким выходом. Реакция, катализируемая основанием, дает тот же самый продукт по механизму альдольного E1cB-элиминирования.

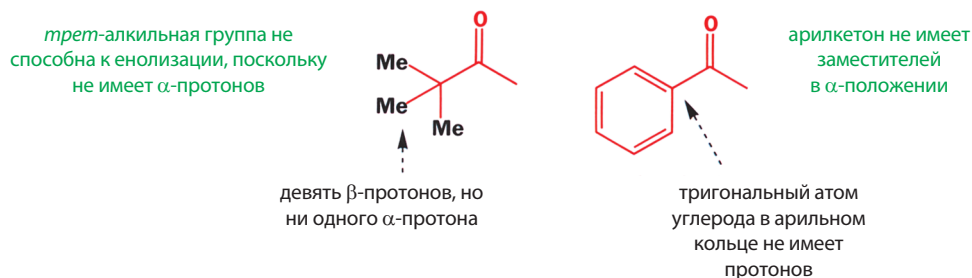
- Альдольная конденсация, катализируемая основанием, может приводить к образованию альдольного продукта либо дегидратированного енона или еналя по E1cB-механизму.
- Альдольная конденсация, катализируемая кислотой, может давать альдольный продукт, но обычно приводит к получению дегидратированного енона или еналя по E1-механизму.

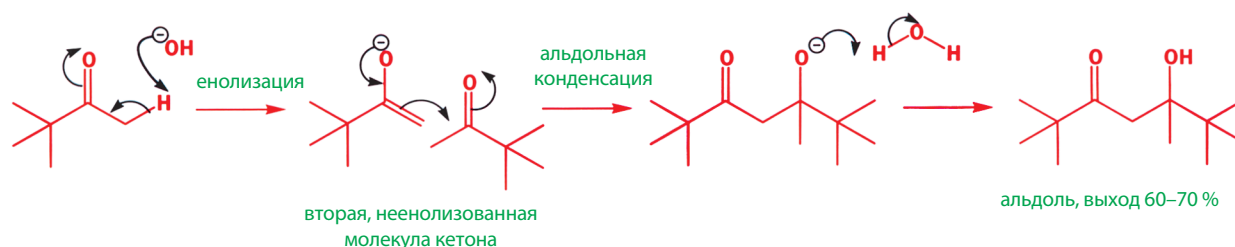


Альдольно-кетоновая конденсация несимметричных кетонов

Если кетон с одной из сторон блокирован, так что он не способен к енолизации по этому положению (другими словами, он не имеет α -протонов с одной из сторон карбонильной группы), то возможно образование только одного альдоля. Кетоны этого типа могут содержать третичные алкильные или арильные заместители. Так, например, *трет*-бутилметилкетон (3,3-диметилбутан-2-он) вступает в альдольную конденсацию под действием различных оснований, образуя продукты с выходом 60–70 %. Енолизация не может протекать по *трет*-бутильной группе, а должна вместо этого происходить по метильной группе.

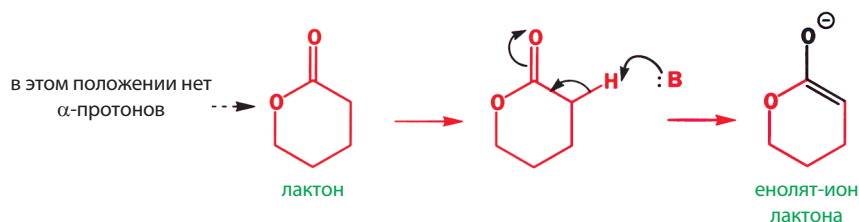
Кетоны, для которых возможно только одно направление енолизации:





Особенно интересен случай, когда блокированным карбонильным соединением является лактон или циклический сложный эфир. Нециклические сложные эфиры не вступают в альдольные реакции: вместо этого протекают другие реакции, которые обсуждаются в гл. 28. Но лактоны в условиях катализа основанием реагируют аналогично кетонам и образуются ненасыщенные карбонильные соединения. Енолизация протекает однозначно, поскольку эфирный атом кислорода блокирует енолизацию с одной из сторон.

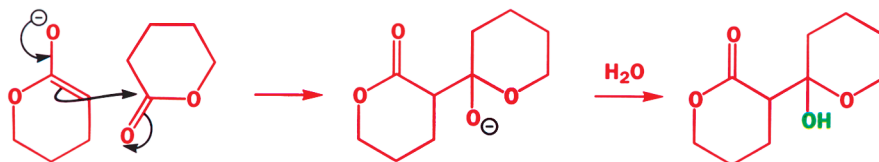
Образование енолята из лактона (циклического сложного эфира)



В на этой схеме означает «основание»

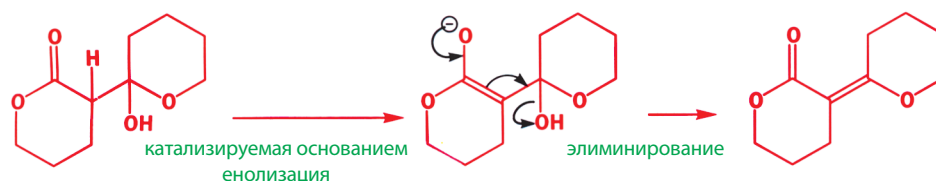
Енолят затем атакует карбонильную группу неенолизованного лактона так же, как мы видели это в случае альдегидов и кетонов.

Альдольная реакция лактона (циклического сложного эфира)



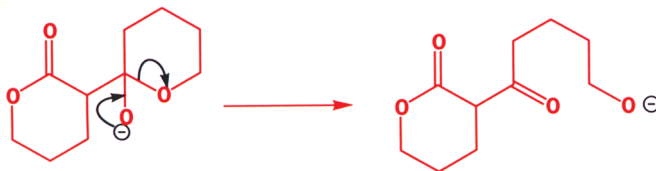
Последняя стадия – знакомая реакция дегидратации. Все эти реакции протекают в присутствии основания, и дегидратация протекает по механизму E1cB через образование енолята получившегося альдоля.

Стадия дегидратации

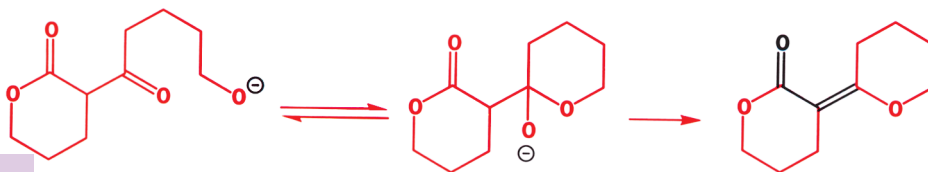


Не удивляет ли вас, что интермедиат альдольной стадии этой реакции не распадается. Это промежуточное соединение можно описать как тетраэдрический интермедиат реакции нуклеофильного замещения у карбонильной группы (гл. 12, т. 1). Почему же тогда он не распадается по обычному пути?

Возможный распад тетраэдрического интермедиата альдольной реакции лактона



Наиучшей уходящей группой является алколюлят-анион, и образование этого продукта выглядит вполне закономерно. Но что будет происходить с ним дальше? Наиболее естественной следующей реакцией будет обратная циклизация. Поскольку лактон – это циклический сложный эфир, уходящая группа на самом деле не может «уйти» – она должна остаться присоединенной к молекуле. Эта реакция обратима, но дегидратация необратима, поскольку она приводит к образованию устойчивого сопряженного продукта. Это истинное положение дел.



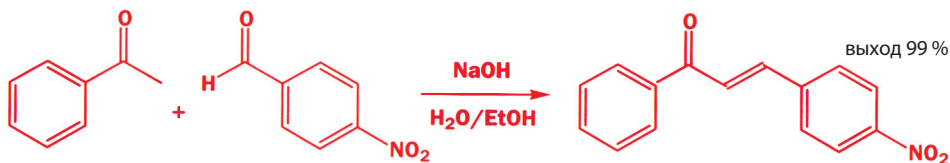
Обычные, ациклические сложные эфиры ведут себя по-другому: они могут отщеплять алколюлят-анион в качестве уходящей группы, и в результате протекает реакция другого типа, с которым вы познакомитесь в гл. 28.

Равновесие, показанное на схеме слева, не влияет на строение конечного продукта: оно просто «уводит» часть интермедиата из продуктивной необратимой реакции. Мы называем такой тип равновесия паразитным равновесием, так как в реальности оно не приводит к получению какого-либо устойчивого продукта.

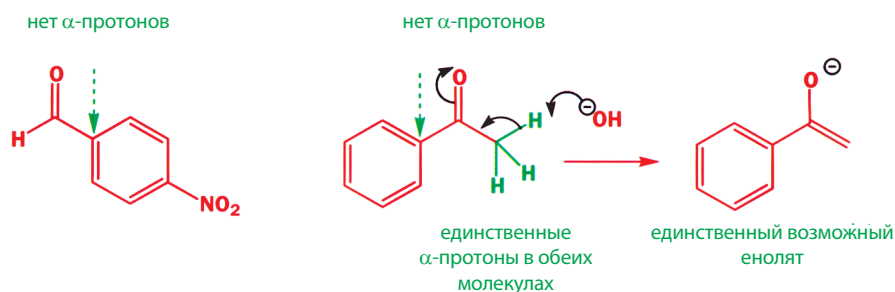
Перекрестные конденсации

До сих пор мы рассматривали только самоконденсации – реакции димеризации простых карбонильных соединений. Они составляют лишь незначительную часть известных реакций альдольно-кетоновой конденсации. Альдольные конденсации, происходящие между двумя различными карбонильными соединениями, одно из которых действует как нуклеофил в форме енола или енолята, а другое – как электрофил, называются **перекрестными конденсациями**. Они более интересны, чем самоконденсации, поэтому их необходимо рассмотреть более внимательно.

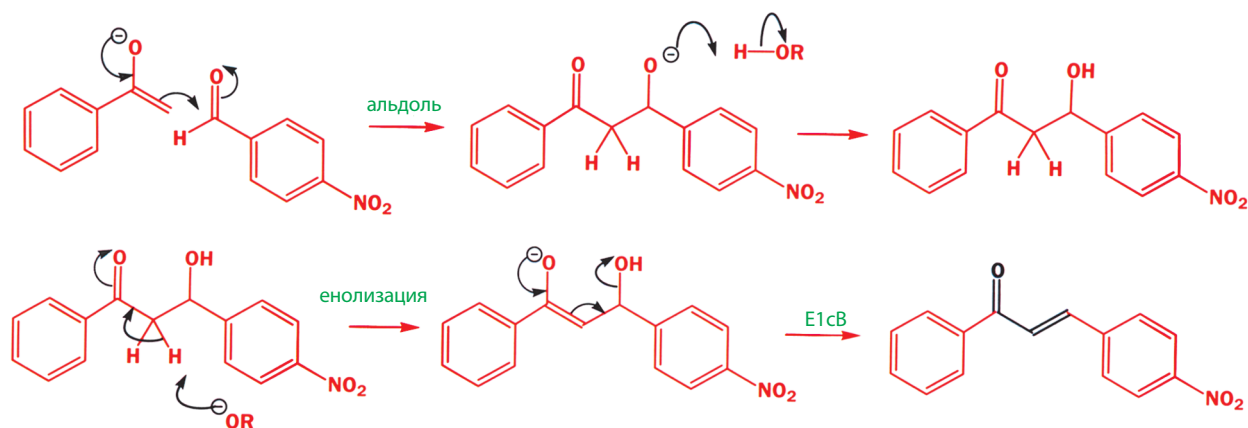
Начнем с примера очень эффективной реакции. Кетон PhCOMe реагирует с 4-нитробензальдегидом в водном этаноле при катализе NaOH, с количественным выходом образуя енон.



Первой стадией должно быть образование енолят-аниона под действием NaOH как основания. Хотя оба карбонильных соединения несимметричны, имеется только одно положение, способное к енолизации, так как только в одном положении – в метильной группе кетона – содержатся α -протоны. Альдегид вообще не имеет α -протонов.



Для получения показанного на схеме продукта енолят должен атаковать альдегид с образованием альдоля, который затем дегидратируется по E1cB-механизму.

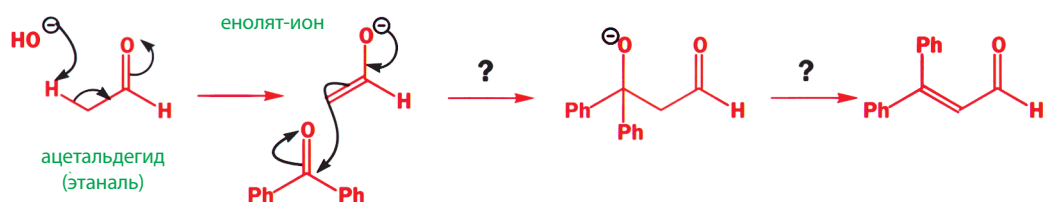


На этой стадии необходимо сделать выбор. Енолят мог бы атаковать другую молекулу неенолизованного кетона. Этого не происходит, поскольку кетон менее реакционноспособен, чем альдегид (гл. 6). В данном случае альдегид к тому же имеет электроноакцепторный заместитель (нитрогруппу), что делает его еще более реакционноспособным. Енолят выбирает более сильный электрофил, которым является альдегид.

В других случаях баланс может сдвигаться в сторону самоконденсации. Вы могли бы подумать, что перекрестная альдольная реакция между ацетальдегидом и бензофеноном (дифенилкетон $\text{Ph}_2\text{C}=\text{O}$) должна протекать успешно.



К енолизации способен только альдегид, и образующийся енолят мог бы атаковать кетон.



Но это не так. Кетон сильно пространственно затруднен и сильно сопряжен. Он менее электрофилен, чем обычный кетон, а даже обычные кетоны менее реакционноспособны, чем альдегиды. Енолят может атаковать либо этот кетон, либо другую (неенолизованную) молекулу альдегида, но он всегда будет выбирать альдегид. Кетон в этой реакции является всего лишь «зрителем».

• Перекрестные альдольные конденсации



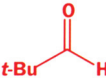
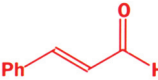

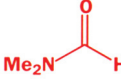
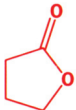
Для успешного протекания перекрестных альдольно-кетоновых конденсаций должны выполняться следующие два условия:

- только один из реагентов должен быть способен к енолизации,
- другой реагент должен быть неспособен к енолизации и быть *более электрофильным, чем енолизующийся реагент*.

Обычно все помнят первое из этих условий, но легко забывают второе.

В табл. 27.1 приведен список заместителей в карбонильных соединениях, которые предотвращают енолизацию. Они расположены строго в порядке уменьшения их реакционной способности, т. е. более реакционноспособные по отношению к нуклеофильной атаке еноляты расположены сверху. Конечно, для полного предотвращения енолизации необходимо наличие двух таких заместителей, и типичные примеры таких соединений также включены в список.

Таблица. 27.1. Заместители при карбонильной группе, делающие невозможной енолизацию

	Заместитель	Типичное соединение ^{б)}
Наиболее реакционноспособный ^{а)}	H	
	CF ₃ , CCl ₃	
	трет-Алкил	
	Алкенил	
	Арил	
Наименее реакционноспособный ^{а)}	-NR ₂	
	-OR	

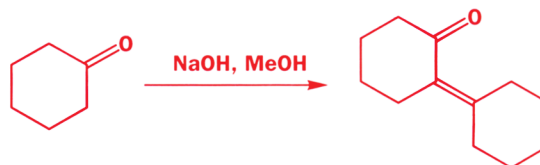
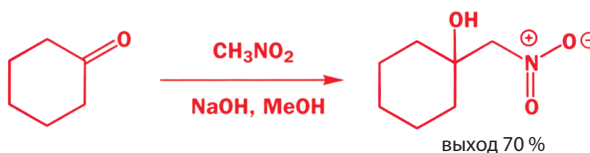
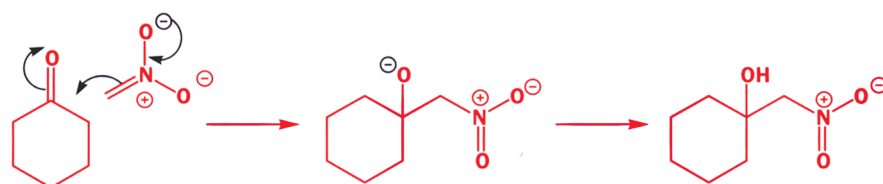
^{а)} Реакционная способность по отношению к нуклеофильной атаке енолята.

^{б)} Для этого соединения требуются специальные методы проведения реакции, которые обсуждаются в разделе, посвященном реакции Манниха (с. 336).

Неэлектрофильные соединения, способные к енолизации

Мы можем дополнить этот тип селективных реакций, если посмотрим на проблему с другой стороны. Существуют ли соединения, которые способны енолизироваться, но не могут вступать в реакции в качестве электрофилов? Ни одно из карбонильных соединений не может играть эту роль, но в гл. 21 мы встречались с некоторыми соединениями, которые являются «енолизуемыми», но в которых отсутствует карбонильная группа. Наиболее важными среди них были нитроалканы. Депротонирование нитроалканов – это не енолизация, поскольку продукт не является енолят-ионом, но этот процесс подобен енолизации, и можно рассмотреть их совместно. Анион, иногда называемый **нитронатом**, хорошо реагирует с альдегидами и кетонами.

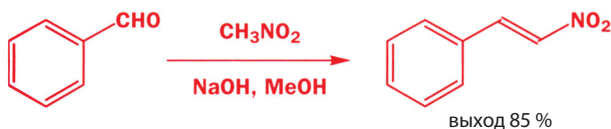
анион нитрометана



В этом примере в качестве электрофила использован циклогексанон, а в качестве источника «енолята» – сам нитрометан. Реакцию также проводят в метанольном растворе с использованием NaOH в качестве основания. В результате с приемлемым выходом образуется «альдоль». При рассмотрении этой реакции вновь необходимо делать выбор. Оба соединения способны к енолизации, и, как мы уже знаем, циклогексанон хорошо реагирует сам с собой примерно в таких же условиях.

Но, хотя циклогексанон и образует енолят в отсутствие нитрометана, в тех случаях, когда в растворе одновременно присутствуют и кетон, и нитроалкан, основание предпочитает удалять протон от нитрометана. Это легко понять просто на основании величин pK_a . Для типичного кетона pK_a имеет величину ~ 20 , тогда как pK_a нитрометана равно 10. Для депротонирования нитрометана нет необходимости использовать сильное основание, такое как NaOH (pK_{aH} 15,7): то же самое легко может произойти под действием амина ($pK_{aH} \sim 10$), и для депротонирования нитроалканов часто используют вторичные амины.

Стадия элиминирования в случае нитросоединений также проеткает легко, и в реакциях с ароматическими альдегидами ее трудно предотвратить. Теперь мы можем показать, как был получен алкен, использованный в качестве акцептора Михаэля в гл. 23.



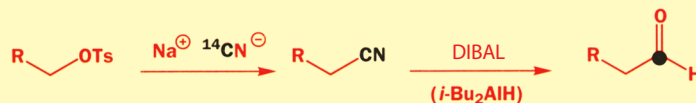
Нитроалкены – защитные вещества термитов

Термиты – общественные насекомые, каждый вид которых имеет своих собственных «солдат», защищающих термитник. Солдаты-термиты вида *Proterhinotermes simplex* имеют на голове специальные трубки, из которых они разбрызгивают токсичный нитроалкен на своих противников.

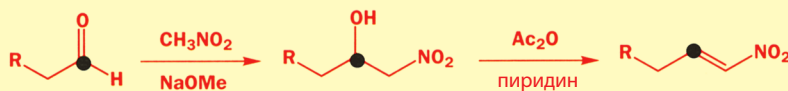
защитный нитроалкен солдат-термитов



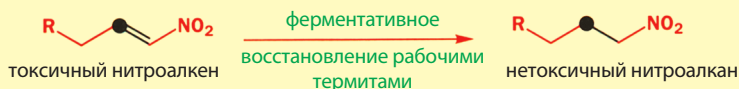
Хотя это соединение убивает других насекомых и даже другие виды термитов, оно не действует на рабочие особи того же самого вида. Чтобы определить, почему это так, Прествич синтезировал аналогичное радиоактивное соединение, используя альдольную конденсацию. Прежде всего он получил необходимый альдегид, используя S_N2 -реакцию меченного (^{14}C) цианид-иона с тозилатом с последующим восстановлением нитрила диизопропилалюмогидридом (DIBAL), (гл. 24). Положение атома ^{14}C в каждом соединении показано черным кружком.



Затем была проведена конденсация с нитрометаном и метилатом натрия, в которой образовался нитроальдол. Элиминирование под действием уксусного ангидрида в пиридине привело к защитному соединению (*E*-1-нитропентадека-1-ену) с выходом 37 % в расчете на четырехстадийный синтез.



Было обнаружено, что при опрыскивании рабочих термитов меченым соединением они превращали его в безвредное под действием ферментов, восстанавливающих нитроалкен в нитроалкан. Меченый нитроалкен можно было выделить только с рабочих особей того же самого вида; другие насекомые не имели таких ферментов.



Если в альдольно-кетоновой конденсации

- участвует только один способный к енолизации компонент,
- только в одном положении имеется способный к енолизации протон,
- карбонильный электрофил более реакционноспособен, чем соединение, которое было енолизировано,




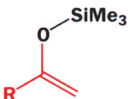



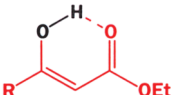
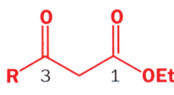
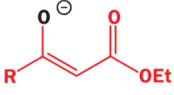
тогда не возникает никаких проблем, и перекрестную конденсацию можно осуществить. Но большинство альдольно-кетоновых конденсаций такими не являются: они представляют собой перекрестные конденсации альдегидов и кетонов различной реакционной способности с различными енолизирующимися протонами. Перекрестные альдольные конденсации большинства пар карбонильных соединений приводят к получению бесполезной смеси продуктов. Во всех случаях, где не выполняются эти три критерия, требуется использовать синтетические эквиваленты енолов: один компонент должен быть количественно превращен в эквивалент енола, который будет затем введен в реакцию с электрофилом. Этому посвящен следующий раздел, в котором вы

увидите, что некоторые из этих методов имеют много общего с теми реакциями, которые мы использовали для алкилирования енолятов в гл. 26.

Контролируемые альдольно-кетоновые конденсации с использованием синтетических эквивалентов енолов

В гл. 26 было показано, что для селективного алкилирования енолятов проще всего использовать синтетические эквиваленты енолов, полученные из карбонильных соединений. Этот подход наиболее плодотворен и для проведения направленной альдольной конденсации. В приведенной ниже таблице (табл. 27.2) перечислены некоторые наиболее часто используемые синтетические эквиваленты енолов.

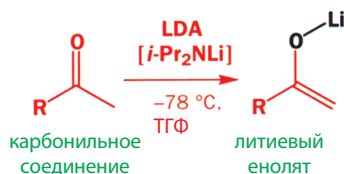
Таблица 27.2. Важнейшие синтетические эквиваленты енолов

		
енол	карбонильное соединение	енолят-ион
	Кислородные производные	
силиловый эфир енола		литиевый енолят
	Азотные производные	
енамин		аза-енолят
		
енол	1,3-дикарбонильное соединение	енолят-анион

Синтетические эквиваленты енолов – это интермедиаты, которые обладают реакционной способностью енолов или енолятов, но достаточно стабильны, чтобы их можно было получить из карбонильных соединений с высоким выходом. Это все, что было необходимо знать в гл. 26. Теперь вы знаете, что недопустимо одновременное присутствие в реакционной смеси енольного производного и его неенолизованного предшественника, и мы должны добавить, что «в процессе получения синтетического эквивалента енола не должна протекать альдольная конденсация».

- Синтетические эквиваленты енолов являются интермедиатами, которые обладают реакционной способностью енолов или енолятов, но являются достаточно устойчивыми для того, чтобы их можно было получить с высоким выходом из карбонильных соединений **без протекания альдольной конденсации**.

Разумный выбор подходящего синтетического енольного эквивалента обычно позволяет успешно провести практически любую альдольную конденсацию.

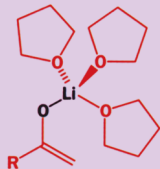


■ Образование литиевых енолятов обсуждалось в гл. 26.



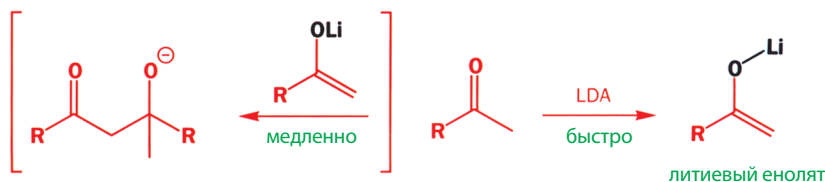
Альдегиды являются исключением. Хотя можно получить литиевые еноляты из любых альдегидов, например i -PrCHO, самоконденсация обычно происходит так быстро, что продукт нежелательной альдольной самоконденсации все же образуется во время образования литиевого енолята. Чтобы получить синтетические эквиваленты енолов из альдегидов, необходимо использовать другой тип производных (см. далее).

В координационной сфере атома лития имеется четыре координационных места – те из них, что мы не показываем, заняты молекулами ТГФ. Чтобы альдольная конденсация стала возможной, одна из молекул ТГФ должна заместиться электрофильным карбонильным соединением.



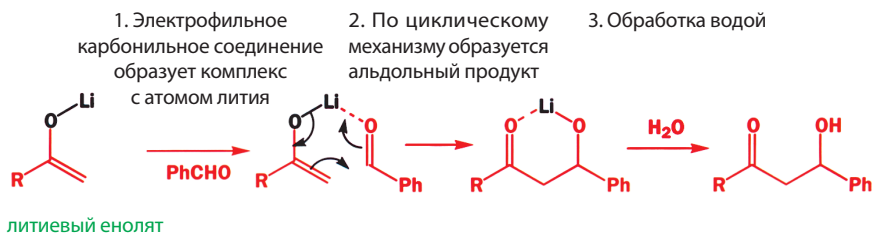
тетраэдрическая структура литиевого енолята в ТГФ

Эти реакции протекают так быстро, что образующийся енолят не имеет шанса прореагировать с неенолизованным карбонильным соединением прежде, чем протоны отщепятся полностью.



Теперь добавляют другое карбонильное соединение, которое образует комплекс с тем же атомом лития. В результате альдольная конденсация происходит в координационной сфере атома лития по циклическому механизму

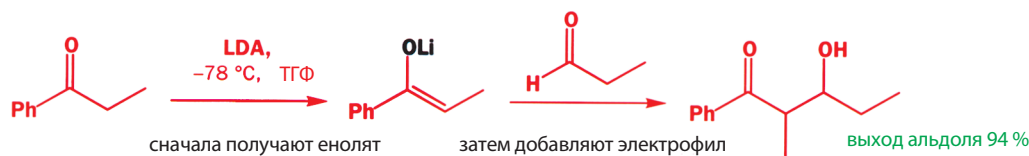
Альдольная конденсация с литиевым енолятом



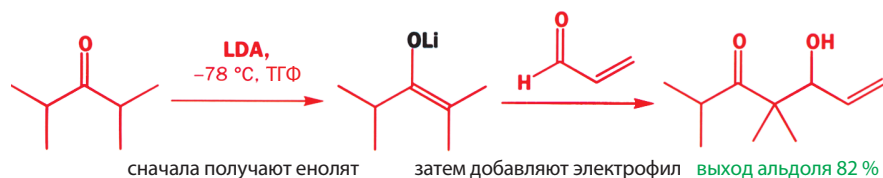
Сама альдольная стадия теперь становится очень выгодной внутримолекулярной реакцией с шестичленным переходным состоянием. Продуктом реакции обычно является литиевый алколят альдоля, который при выделении образует альдоль.

Эта реакция протекает хорошо, даже если электрофильным компонентом является способный к енолизации альдегид. В приведенном далее примере

несимметричный (блокированный с одной из сторон ароматическим циклом) енольный компонент реагирует с очень склонным к енолизации альдегидом с великолепным выходом. Это первая полностью показанная вам реакция альдольной конденсации с использованием синтетических эквивалентов енолов. Важно отметить, что она проведена в две стадии: первая – образование синтетического эквивалента енола (здесь литиевого енолята); а вторая – присоединение электрофила. Этим данная реакция резко отличается от рассмотренных ранее в этой главе перекрестных альдольных реакций, в которых енолизуемый компонент, основание и электрофил смешивались одновременно.

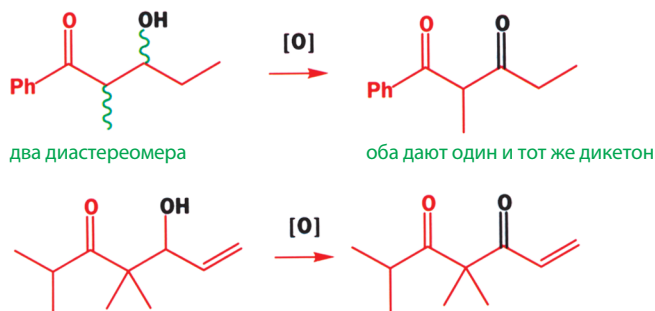


Следующий пример особенно показателен. В качестве енольного компонента выступает очень пространственно затрудненный симметричный кетон, имеющий по одному α -водородному атому с каждой стороны карбонильной группы. Электрофильный компонент – сопряженный альдегид, который не способен к енолизации, но может присоединять нуклеофил в реакции сопряженного присоединения. Несмотря на эту потенциальную проблему, реакция проходит с великолепным выходом.



► Поскольку присоединение происходит по механизму, включающему образование шестичленного переходного состояния, литиевые еноляты обычно не вступают в реакции сопряженного присоединения. Какие из енольных эквивалентов вступают в реакции сопряженного присоединения, описано в гл. 29.

Не удивляйтесь, что мы не обращаем внимания на стереохимию первого из этих двух продуктов. Образуются два новых асимметрических центра, и продукт является смесью диастереомеров. Оба эти продукта были необходимы для дальнейшего окисления в 1,3-дикетон, так что стереохимия была неважна. Эта последовательность показывает, что альдольная реакция может быть использована также для получения дикетонов.



► Символом [O] обозначено окисление одним из самых общих, но недостаточно определенным окислителем, предложенным в лаборатории известного уэльского химика О. Брэккетта. В данном случае наилучшие результаты дает окисление по Сверну (см. гл. 24).

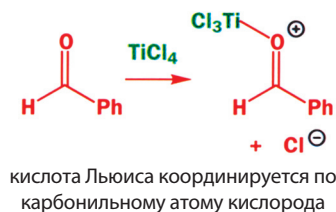
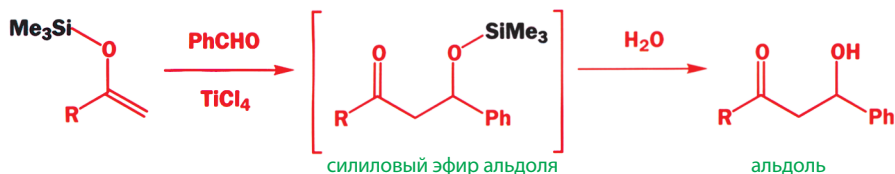
Силиловые эфиры енолов в альдольных конденсациях

Силиловые эфиры енолов можно получить из соответствующих карбонильных соединений. Для этого достаточно образования малых равновесных концентраций енолят-иона под действием слабого основания, например третичного амина, и «перехвата» енолята очень эффективным по отношению к кислороду электрофилом Me_3SiCl . Силиловые эфиры енолов достаточно



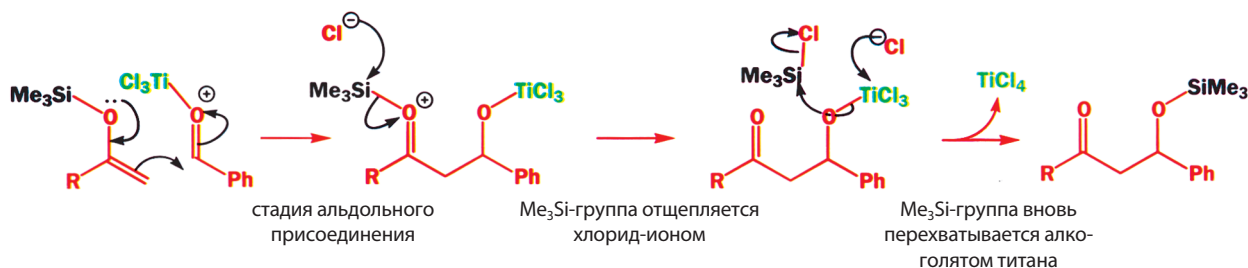
устойчивы, и их можно выделить. Но обычно они используются немедленно после получения.

Вы уже видели, что силиловые эфиры енолов более реакционноспособны, чем алкены, которые присоединяют протон или бром (гл. 21), но не реагируют с альдегидами и кетонами в отсутствие катализатора. Но они намного менее реакционноспособны, чем литиевые еноляты. Как и в случае алкилирования (с. 286), чтобы осуществить альдольную реакцию, необходим катализ кислотами Льюиса, наиболее популярные из которых – соединения Ti(IV), например TiCl_4 .



В действительности первоначально образуется силиловый эфир альдоля, но он гидролизуетсся при обработке водой, давая альдоль с высоким выходом. Кислота Льюиса связывается с атомом кислорода электрофила.

Затем протекает альдольная конденсация: положительный заряд на входящем в состав комплекса с титаном карбонильном атоме кислорода делает альдегид достаточно реакционноспособным для атаки даже не очень нуклеофильного силилового эфира енола. Хлорид-ион отщепляет силильную группу, и алкоголь титана снова перехватывает ее. Эта последняя стадия не должна быть для вас неожиданной, так как любой алкоголь (например, MeOLi) будет реагировать с Me_3SiCl с образованием силилового эфира.

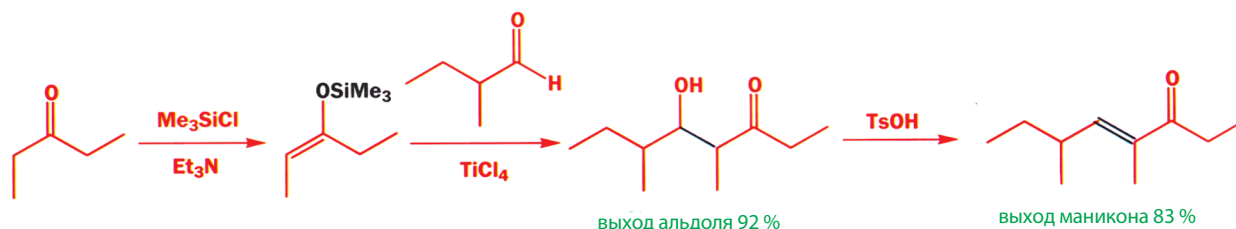


Такой механизм выглядит сложным, и это действительно так. На самом деле детали этой реакции до сих пор не вполне ясны, хотя основные ее моменты описаны здесь правильно: титан в ходе реакции может координироваться с обоими атомами кислорода, но некоторые из стадий, которые мы представили отдельно, возможно, протекают одновременно. Однако все разумные механизмы сходятся в следующих двух важных пунктах, которые вы должны понимать:

- чтобы силиловый эфир енола вступал в реакцию, необходима кислота Льюиса;
- ключевой стадией реакции является альдольная атака силилового эфира енола на комплекс электрофила с кислотой Льюиса.

Использование силиловых эфиров енолов можно проиллюстрировать синтезом сопряженного енона маникона – соединения которым муравьи метят путь к источнику пищи. Его можно получить альдольной конденсацией пентан-3-она (в качестве енольного компонента) и 2-метилбутанала (в качестве электрофила). Оба компонента способны к енолизации, так что необходимо

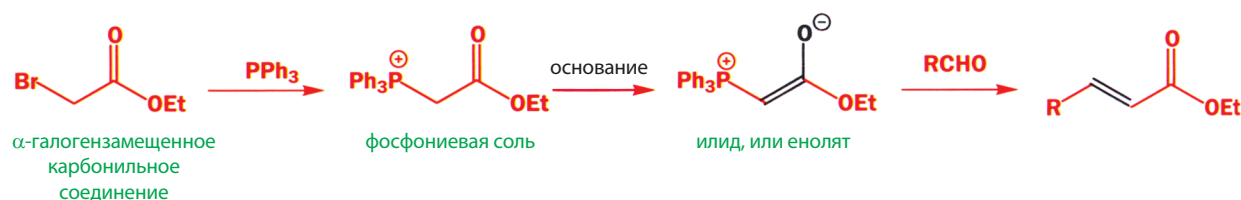
получать синтетический енольный эквивалент из кетона. В данном случае можно использовать силиловый эфир.



Силиловый эфир енола не выделяют, а немедленно вводят в реакцию с альдегидом, в результате которой с великолепным выходом образуется альдол. Дегидратация в кислом растворе в присутствии толуолсульфокислоты (TsOH) приводит к енону. Как можно видеть по высокому выходу продукта, ни один из участников реакции не претерпевает значительной самоконденсации.

Сопреженные реактивы Виттига в качестве синтетических эквивалентов енолов

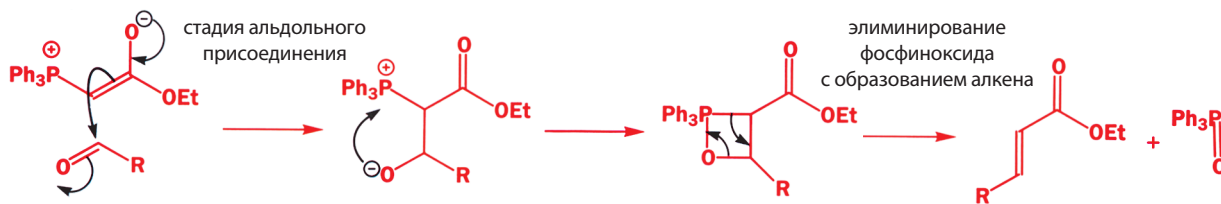
При изучении реакции Виттига (гл. 14, т. 1) мы рассматривали ее просто как метод синтеза алкенов. Теперь, если вы внимательно посмотрите на формулу реактива Виттига, полученного из α -галогензамещенного карбонильного соединения, вы увидите, что в реакции получения незамещенных карбонильных соединений он представляет собой синтетический эквивалент енола.



Вероятно, вы обратили внимание на то, что мы изобразили промежуточно образующийся илид в виде енолята, чтобы подчеркнуть его «енольную» природу. Однако он также может быть представлен в виде либо илида, либо «фосфорановой» структуры со связью C=P. Если мы подробно рассмотрим этот тип реакции Виттига, то увидим, что образование илида очень похоже на образование енолят-аниона (на самом деле это и есть образование енолят-аниона). Достаточно использовать слабое основание, так как енолят хорошо стабилизирован группой Ph_3P^+ .



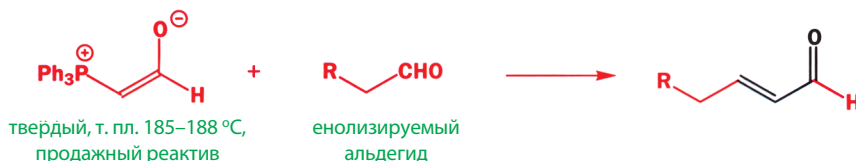
Первая стадия реакции Виттига протекает аналогично альдольной конденсации как атака енолята на электрофильное карбонильное соединение. Но несмотря на образование «альдольного» продукта конечным продуктом сразу является ненасыщенное карбонильное соединение.



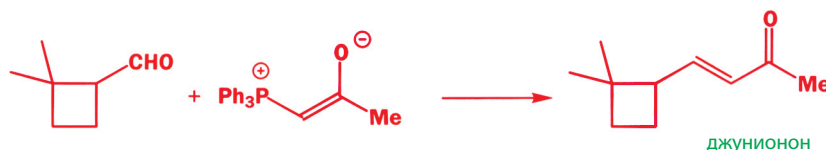
Заключительная стадия соответствует механизму реакции Виттига, описанному в гл. 14. Можно рассматривать ее как особый случай реакции дегидратации, протеканию которой благоприятствует образование фосфиноксида и ненасыщенного карбонильного соединения.

Все сопряженные илиды – производные альдегидов, кетонов и эфиров – достаточно устойчивы и поэтому коммерчески доступны. Это один из немногих примеров синтетических эквивалентов енолов, который вы действительно можете купить. Илид, соответствующий еноляту ацетальдегида, представляет собой твердое вещество с температурой плавления 185–188 °С, хорошо реагирующее с другими альдегидами, даже если они способны к енолизации.

■ Мы еще не рассматривали подробно геометрию двойной связи, возникающей в результате реакции альдольной конденсации. Те реакции, которые протекают по механизмам E1- и E1cB-элиминирования, обычно приводят к более устойчивым *E*-алкенам по причинам, описанным в гл. 19. Реакция Виттига в этом варианте обычно является в высокой степени *E*-селективной: мы рассмотрим, почему это так, гл. 31, где коснемся проблемы контролирования геометрии двойной связи.



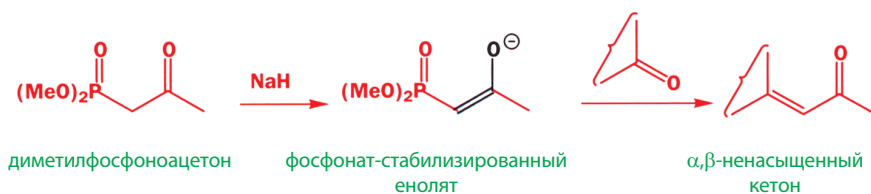
Альдольную конденсацию реактива Виттига с енолятом кетона можно проиллюстрировать синтезом джунионона – соединения, содержащегося в ягодах можжевельника, в состав которого входит четырехчленный цикл.



В двух последних реакциях не нужно добавлять в реакционную смесь основание, поскольку в качестве реагента был использован стабильный илид. Устойчивость енолятного илида означает, что реагент Виттига должен реагировать как енольный компонент, а другой компонент – как электрофил.

Устойчивость фосфоний-стабилизированных енолятов также означает, что, хотя они хорошо реагируют с альдегидами, их реакции с кетонами часто протекают плохо, и лучше в этих случаях использовать фосфонат-стабилизированные еноляты. Будучи анионными, а не нейтральными соединениями, они более реакционноспособны. Если требуется использовать эквивалент енолята сложного эфира, то лучшим основанием является алколят-ион, входящий в состав эфира; в случае эквивалента енолята кетона используют гидрид или алколят натрия.





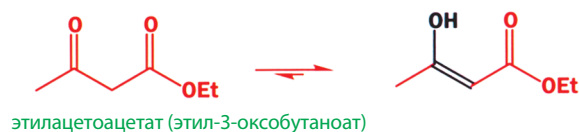
► Фигурная скобка здесь обозначает то же самое, что и R: остальная часть молекулы не важна для рассматриваемой реакции, и может быть любой.



Реагенты, в которых анион стабилизирован как соседней карбонильной группой (как в еноляте), так и соседней группой P=O, составляют лишь малую часть из множества примеров енолят-анионов, стабилизированных двумя электроноакцепторными группами. Наиболее важные представители этого класса – еноляты 1,3-дикарбонильных соединений – рассматриваются в следующем разделе.

Синтетические эквиваленты енолов 1,3-дикарбонильных соединений

Эти старейшие из известных синтетических эквивалентов енолов все еще широко используются, поскольку не требуют специальных условий проведения реакции – ни низкой температуры, ни строго безводных растворителей. Два наиболее важных из них – производные малонового эфира и этилацетоацетата.

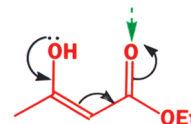


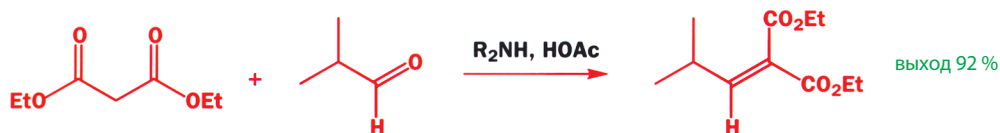
Эти соединения сильно енолизуются в обычных условиях. Поэтому возникает вопрос, почему бы немедленно не ввести их в альдольную конденсацию? Существует два ответа. Прежде всего, эти енолы очень устойчивы (см. гл. 21, где приводится подробное обсуждение), и, во-вторых, карбонильные группы исходных неенолизованных молекул – это слабо электрофильные сложноэфирная и кетонная группы. Вторая карбонильная группа енола не проявляет электрофильных свойств вследствие сопряжения.

Когда обычное карбонильное соединение обрабатывают каталитическим количеством кислоты или основания, образуется небольшое количество реакционноспособного енола или енолята в присутствии большого количества неенолизованного электрофила и происходит альдольная конденсация (самоконденсация). В случае 1,3-дикарбонильных соединений мы имеем небольшое количество не очень реакционноспособного неенолизованного соединения в присутствии большого количества устойчивого (и, следовательно, неакционноспособного) енола. Альдоль не образуется.

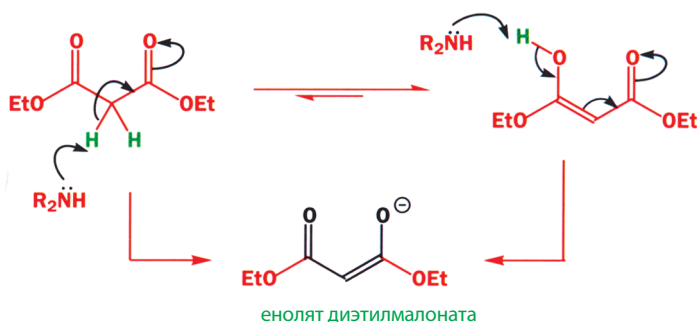
Если мы хотим провести **перекрестную альдольную конденсацию**, то мы просто добавляем второе, электрофильное карбонильное соединение, например альдегид, и слабую кислоту или основание. Часто используется смесь вторичного амина и карбоновой кислоты.

мезомерный эффект атома кислорода делает эту карбонильную группу менее электрофильной



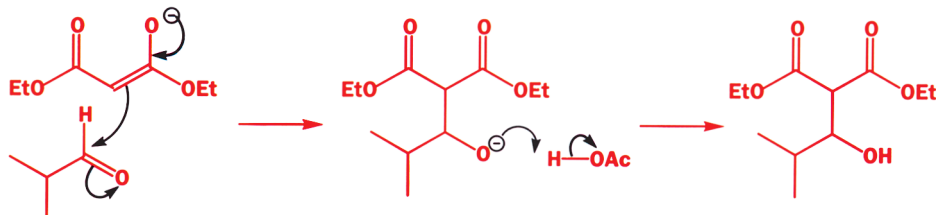


Енолят-ион дикарбонильного соединения образуется под действием амина, а карбоновая кислота делает раствор буферным, нейтрализуя продукт и предотвращая енолизацию альдегида. Амин ($pK_{aH} \sim 10$) – достаточно сильное основание, поэтому енолят 1,3-дикарбонильного соединения ($pK_a \sim 13$) образуется в значительной концентрации, но его основность не достаточна для енолизации альдегида ($pK_a \sim 20$). Реакцию образования енолята можно изобразить исходя из любого таутомера малоната.

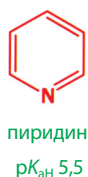
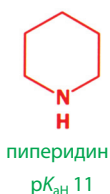
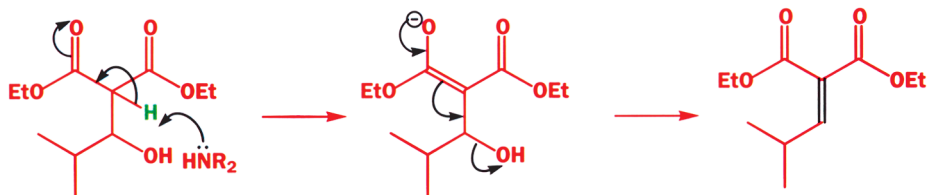


► **Таутомеры** – это изомеры, связанные между собой таутомерным равновесием (см. гл. 21, с. 104).

Теперь енолят-ион может атаковать альдегид по обычному механизму, и буферное действие кислоты приводит к образованию в реакционной смеси альдоля.



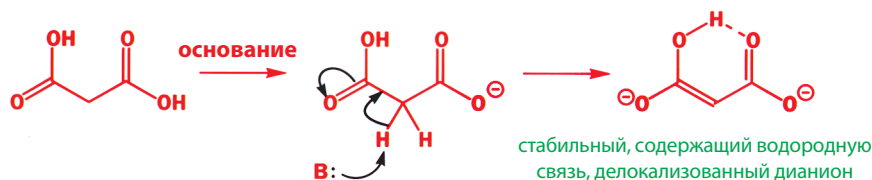
Между карбонильными группами остается еще один протон. Поэтому снова легко образуется енолят-анион, и следует дегидратация с образованием ненасыщенного соединения.



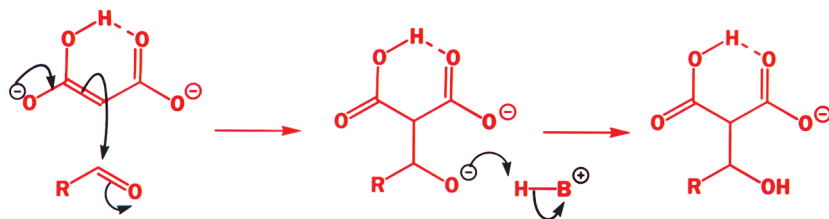
Вы, возможно, не захотите иметь в составе продукта две сложноэфирные группы. Мы показали в гл. 26, что одну из двух находящихся в 1,3-положении сложноэфирных групп можно удалить последовательными реакциями гидролиза и декарбоксилирования. В случае альдольно-кетоновой конденсации существует более простой путь. Если использовать вместо малонатного эфира малоновую кислоту, то декарбоксилирование протекает самопроизвольно в ходе реакции. Катализатором при этом обычно служит более основная смесь пиперидина и пиридина.



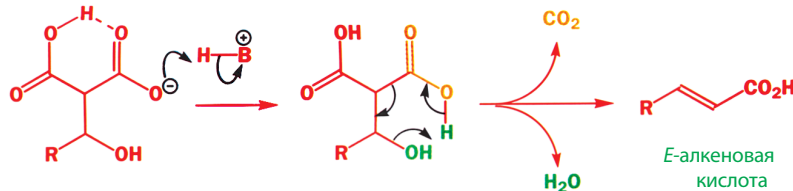
Реакцию, проводимую таким способом, иногда называют **реакцией Кневенгеля** по имени ученого, открывшего ее в XIX в. В реакции обычно используют енолят-анион монокарбоксилата малоновой кислоты. Хотя этот енолят представляет собой дианион, значительная делокализация и внутри-молекулярная водородная связь делает его очень устойчивым.



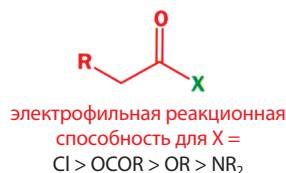
Затем следует стадия альдольной конденсации. Дианион атакует альдегид, и после обмена протона образуется альдоль (в этом основном растворе в виде монокарбоксилата).



На заключительной стадии происходит декарбоксилирование, протекающее по циклическому механизму (сравните с механизмом декарбоксилирования, описанным в гл. 26). Декарбоксилирование могло бы протекать с образованием или *Z*-, или *E*-двойной связи в зависимости от того, какая из карбоксильных групп отщепляется в виде CO_2 , но переходное состояние, ведущее к более устойчивому *E*-продукту, должно быть ниже по энергии, и поэтому продукт реакции имеет *E*-геометрию.



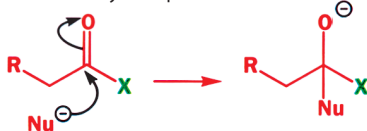
- Мы завершили рассмотрение наиболее важных типов альдожно-кетоновых конденсаций и различных доступных синтетических эквивалентов енолов. Теперь мы перейдем к рассмотрению карбонильных соединений по их типам и обсудим наилучшие условия получения синтетических эквивалентов енолов для каждого из них.



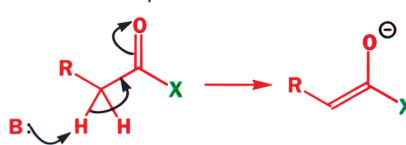
Синтетические эквиваленты енолов производных карбоновых кислот

В гл. 12 (т. 1) мы установили иерархию электрофильной реакционной способности производных кислот: от ацилхлоридов, возглавляющих список, до находящихся в конце списка амидов. Но что можно сказать относительно реакционной способности тех же самых производных по отношению к енолизации по α -положению, т. е. в данном способе изображения по отношению к CH_2 -группе между R и карбонильной группой в различных структурах? Мы можем теперь попытаться установить это. Рассмотрим механизмы двух процессов.

Механизм нуклеофильной атаки



Механизм образования енолята



Посмотрите, как похожи эти два механизма, особенно поведение самой карбонильной группы. Электроны перемещаются на π^* -орбиталь связи $\text{C}=\text{O}$: двойная связь $\text{C}=\text{O}$ превращается в одинарную связь $\text{C}-\text{O}$, и на атоме кислорода возникает отрицательный заряд. Поэтому неудивительно, что *порядок реакционной способности в реакциях енолизации совпадает с порядком реакционной способности по отношению к нуклеофильной атаке* (табл. 27.3).

Таблица 27.3. Образование енолятов и электрофильная реакционная способность производных карбоновых кислот

Электрофильная реакционная способность	Производное	Строение	Реакционная способность при образовании енолятов
Очень высокая	Ацилхлорид		Очень высокая
Высокая	Ангидрид		Высокая
Низкая	Сложный эфир		Низкая
Очень низкая	Амид		Очень низкая

В гл. 21 мы установили, что еноляты ацилхлоридов можно получить, но эти еноляты распадаются до кетенов. Еноляты амидов получить трудно, а в случае первичных или вторичных амидов вместо α -протонов легко может отщепляться один из протонов NH .

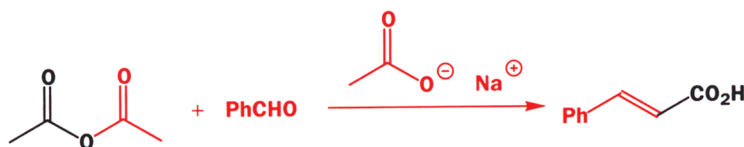


В оставшейся части этого раздела мы рассмотрим способы получения синтетических эквивалентов енолов из других производных карбоновых кислот.

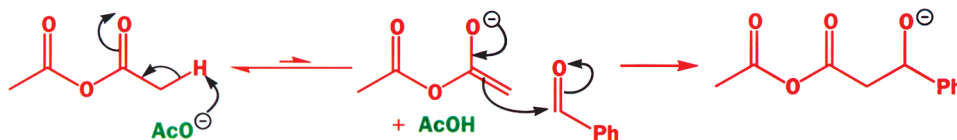
Енолы и еноляты ангидридов карбоновых кислот

Енолы и еноляты ангидридов редко используются в альдольных реакциях, за исключением одной важной реакции, обычно называемой **реакцией Перкина**. Ангидрид кислоты, например уксусный ангидрид, присоединяется к неенолизируемому альдегиду в присутствии слабого основания, обычно карбоксилат-аниона. Такое основание выбирается потому, что его нуклеофильная атака на ангидрид в этом случае просто регенерирует тот же самый ангидрид.

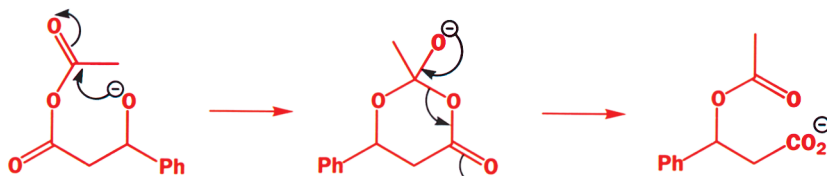
Тот факт, что ангидриды енолизуются столь слабым основанием, еще раз подтверждает наш вывод, согласно которому ацилхлориды и ангидриды – наиболее способные к енолизации производные карбоновых кислот.



Присутствующий в равновесии в низкой концентрации енолят атакует молекулу альдегида.

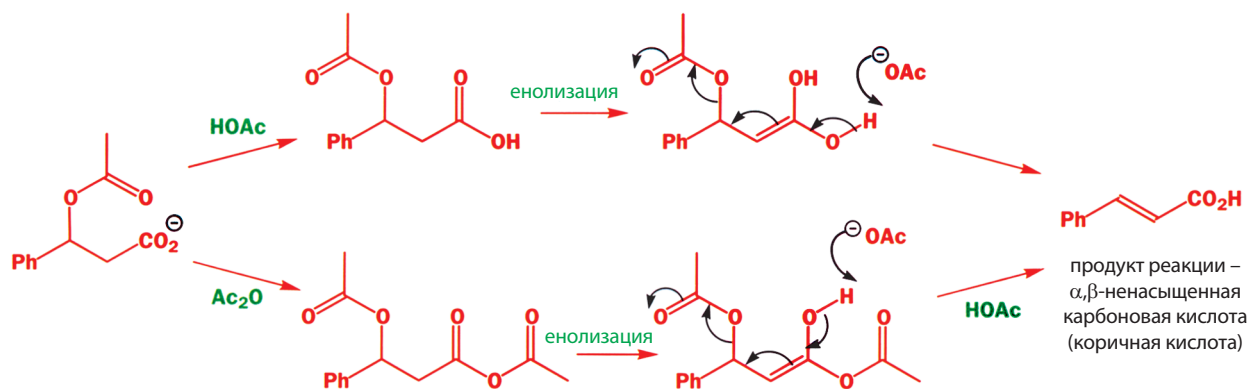


До сих пор реакция была обычной альдольной конденсацией, но далее она протекает совсем по-другому. Шестой атом в молекуле, считая от анионного центра, – углерод карбонильной группы. Происходит внутримолекулярная реакция ацилирования (ангидриды ацилируют спирты даже если две группы входят в состав разных молекул).



в этом тетраэдрическом интермедиате карбоксилат является наилучшей уходящей группой

Далее отщепляется уксусная кислота. Поскольку ацетат-ион – лучшая уходящая группа, чем гидроксид-ион, эта стадия протекает значительно быстрее



обычной дегидратации, завершающей альдольную конденсацию. Элиминирование уксусной кислоты может происходить или из самой карбоновой кислоты, или из смешанного ангидрида. По какому бы пути ни протекала реакция, в одну стадию образуется ненасыщенная кислота, причем ангидрид способствует протеканию как самой альдольной реакции, так и стадии дегидратации.

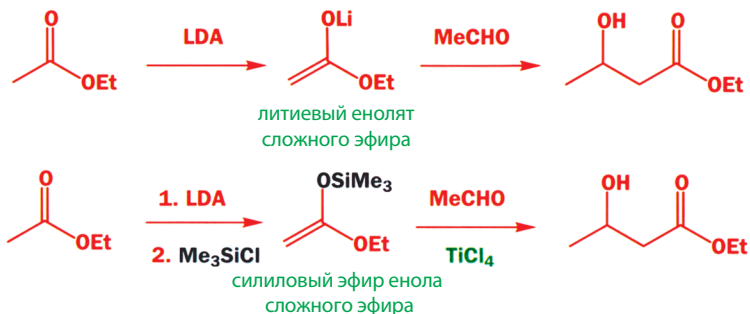
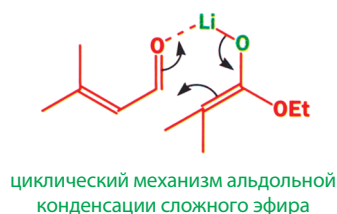
Енолы и еноляты сложных эфиров

Среди енолятов производных карбоновых кислот еноляты сложных эфиров используются наиболее широко. Еноляты сложных эфиров нельзя использовать в перекрестных реакциях с альдегидами, поскольку альдегиды не только более склонны к енолизации, но и более электрофильны, чем сложные эфиры. Альдегид будет конденсироваться сам с собой и игнорировать эфир. То же самое справедливо и для кетонов. Для успешной альдольной конденсации сложного эфира, следовательно, необходим синтетический эквивалент енола сложного эфира.

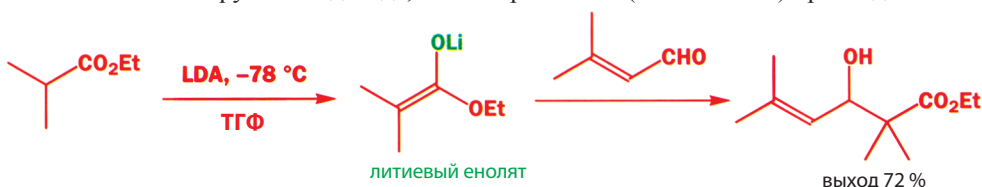
К счастью, эта классическая задача имеет много способов решения. Вы можете воспользоваться либо литиевым енолятом, либо силиловым эфиром енола.

Мы уже обсуждали эти еноляты на примере малоновых и фосфоноацетатных эфиров. Теперь необходимо обсудить еноляты сложных эфиров в более общем виде.

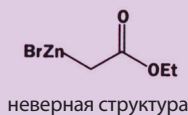
Напоминаем, что в случае силиловых эфиров енолов необходимо катализировать реакцию кислотой Льюиса.



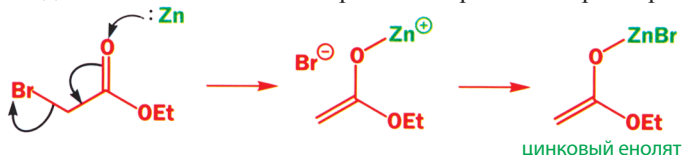
Хорошим примером может служить первая стадия синтеза природного соединения химальцина, проведенного Оппольцером и Сноуденом. Несмотря на то что и сложный эфир, и альдегид содержат несколько заместителей, альдольная конденсация с литиевым енолятом эфира протекает эффективно. Циклический механизм обеспечивает прямое присоединение енолята к карбонильной группе альдегида, а не сопряженное (по Михаэлю) присоединение.



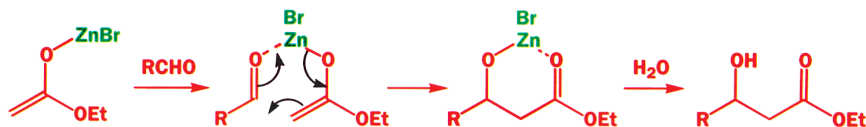
Цинк, подобно магнию, является двухэлектронным донором и подобно магнию окисляется от Zn(0) до Zn(II). Этот енолят часто называют **реактивом Реформатского** по имени его первооткрывателя и часто изображают его в виде соединения, содержащего связь Zn–C, что неверно, поскольку не соответствует истинному строению реагента.



Еноляты цинка, полученные из бромэфиров, являются хорошей альтернативой литиевым енолятам сложных эфиров. Механизм образования цинковых енолятов должен напомнить вам образование реактива Гриньяра.



В случае цинковых енолятов можно не опасаться самоконденсации, так как они не реагируют со сложными эфирами. Но с альдегидами и кетонами цинковые еноляты реагируют с образованием альдолей (после необходимой обработки). Можно считать, что использование енолятов цинка является специфической реакцией сложных эфиров. Цинковый енолят невозможно получить из 2-бромальдегида или 2-бромкетона, так как в этих случаях проходит самоконденсация.

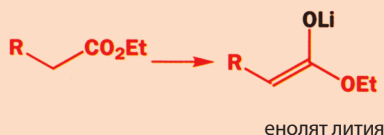


► Продукт дегидратации этого альдоля лучше всего получать напрямую по одному из вариантов реакции Виттига, обсуждавшимся выше. Исходным соединением для синтеза ильда является, конечно, тот же самый бромэфир.

• Эквиваленты енолятов сложных эфиров

В качестве эквивалентов енолятов сложных эфиров в альдольных конденсациях используются

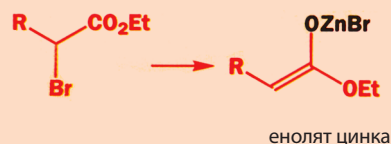
- литиевые еноляты *или*



- силиловые эфиры енолов *или*



- цинковые еноляты



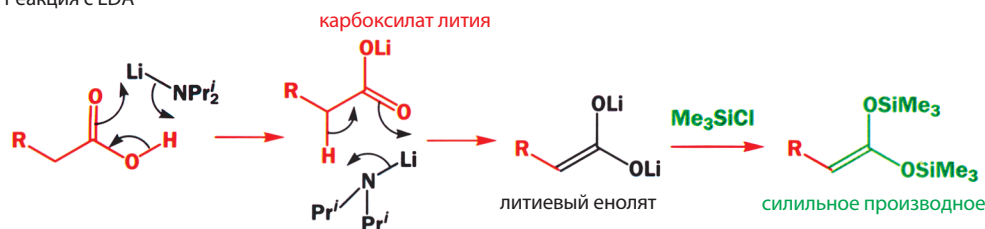
Енолы и еноляты свободных карбоновых кислот

Может показаться, что присутствие кислотных протонов в карбоксильной группе представляет непреодолимое препятствие для образования и использования каких-либо енольных производных. В действительности в случае литиевых енолятов или силиловых эфиров енолов это не является проблемой. При добавлении BuLi или LDA к карбоновой кислоте немедленно отщепляется кислотный протон и образуется литиевая соль карбоновой кислоты. Если использовать BuLi, то следующей стадией будет присоединение BuLi к карбонильной группе и образование кетона (см. гл. 12, т. 1, с. 415). Но при использовании LDA можно получить литиевый енолят литиевого производного карбоновой кислоты.

Реакция с BuLi



Реакция с LDA



Этот енолят несколько необычен, так как он содержит две группы OLi при одной двойной связи, но его можно превратить в соответствующий силиловый эфир енола. Как литиевый енолят, так и силиловый эфир енола, полученные из кислот, можно использовать в альдольных конденсациях.

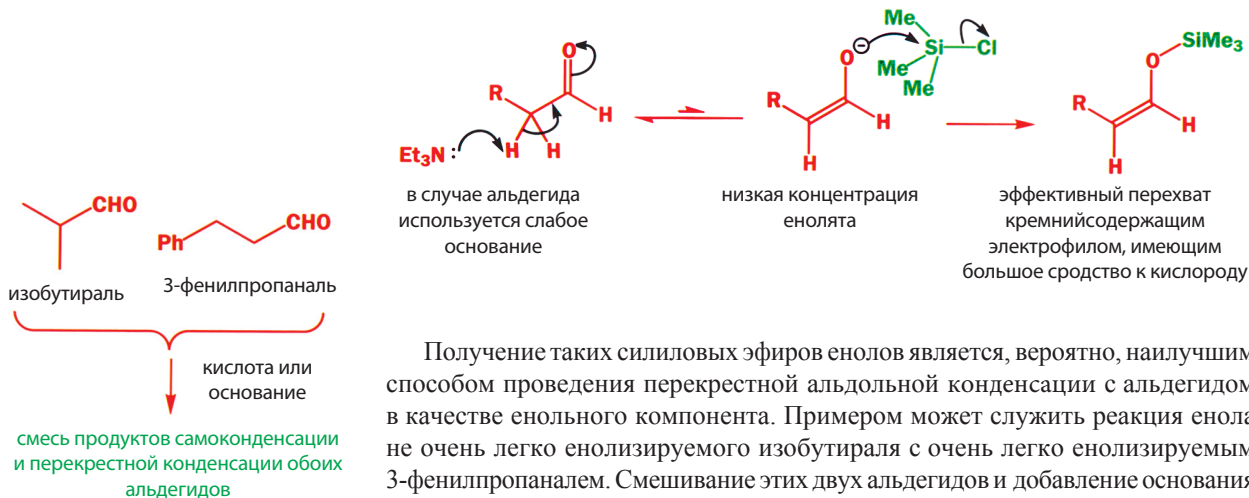
Ацетали кетенов (кетенацетали)

Поскольку эти соединения имеют две одинаковые OR -группы, присоединенные к одному и тому же атому углерода двойной связи, они называются «кетенацетали» или, в данном случае, «силилкетенацетали». Это разумное название, так как вы можете изобразить образование ацетала из карбонильной группы кетена так же, как и для обычного альдегида. Однако в действительности этим методом кетенацетали получить нельзя.



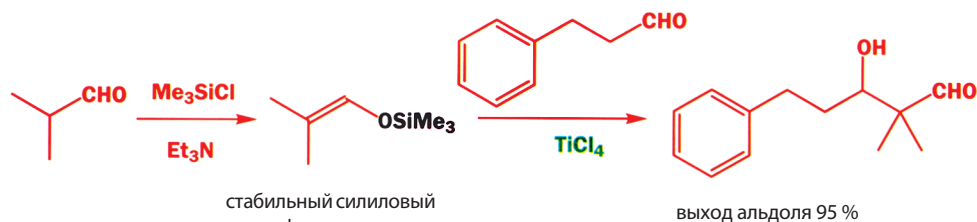
Синтетические эквиваленты енолов альдегидов

Альдегиды енолизуются очень легко, но так же легко и самоконденсируются. Литиевые еноляты альдегидов нельзя получить в чистом виде, поскольку самоконденсация протекает даже при -78°C так же быстро, как и енолизация под действием LDA. Намного предпочтительнее использовать силиловые эфиры енолов. Их легко получить из литиевых енолятов. В качестве основания обычно используют амин. Как только в равновесии образуется молекула енолята, она эффективно перехватывается силилирующим агентом.



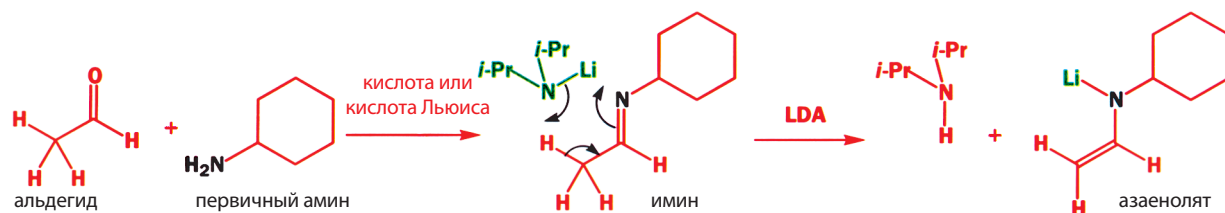
Получение таких силиловых эфиров енолов является, вероятно, наилучшим способом проведения перекрестной альдольной конденсации с альдегидом в качестве енольного компонента. Примером может служить реакция енола не очень легко енолизируемого изобутирала с очень легко енолизируемым 3-фенилпропаналем. Смешивание этих двух альдегидов и добавление основания могло бы, конечно, привести к множеству реакций – как самоконденсаций, так и перекрестных конденсаций.

Предварительное получение силилового эфира енола из любого из этих альдегидов в *отсутствие другого* освободило бы нас от забот, так как Me_3SiCl перехватывает енолят быстрее, чем происходит самоконденсация. Здесь нам необходимо получить силиловый эфир енола из изобутирала. Затем добавляют второй альдегид вместе с необходимой кислотой Льюиса (TiCl_4). Согласно механизму, описанному на с. 320, после необходимой обработки получается альдоль с великолепным выходом – 95 %. Другие реакции протекают не более чем на 5 %.



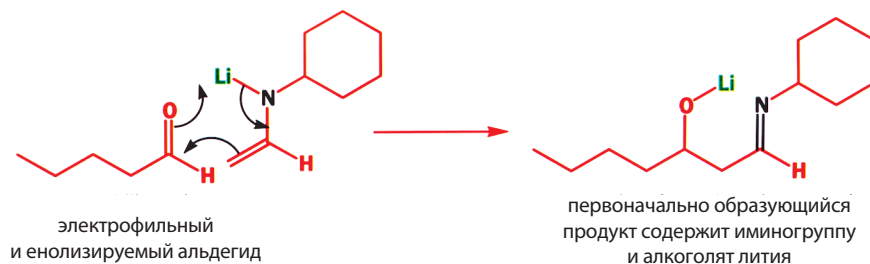
Другим синтетическим эквивалентом енолов альдегидов и кетонов являются енамины и азаеноляты, использование которых в реакциях алкилирования описано в гл. 26. Азаеноляты – литиевые еноляты иминов, полученные из альдегидов – также используются в альдольных реакциях.

Циклогексиламин образует в реакции с ацетальдегидом достаточно устойчивый имин, который можно выделить и литировать действием LDA с образованием азаенолята. Механизм этой реакции подобен образованию литиевого енолята. Атом лития связывается с атомом азота азаенолята точно так же, как он связывался с атомом кислорода в еноляте.

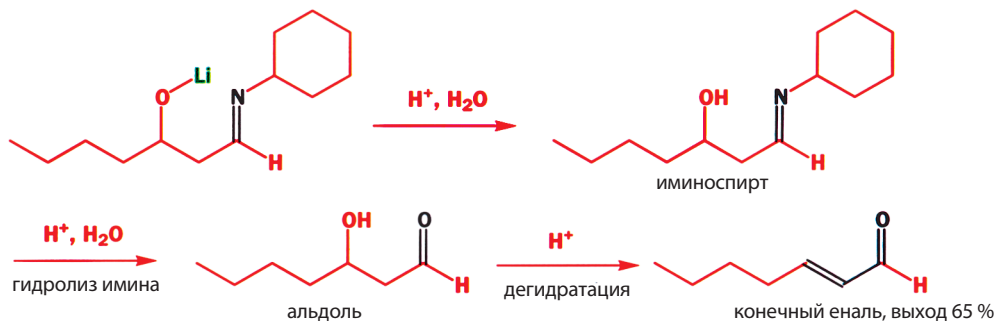


Азанольаты реагируют с альдегидами или кетонами с образованием альдольных продуктов. Даже атака другого похожего енолизируемого альдегида, представляющая наибольшую проблему в реакциях кросс-сочетания, протекает с высоким выходом.

Имины чувствительны к гидролизу и поэтому их лучше всего не хранить, а использовать сразу после получения. Чтобы полностью понять эти реакции, вы должны вспомнить механизмы образования и гидролиза иминов (гл. 14, т. 1).



Первоначально образуется новый имин, легко гидролизующийся при обработке водной кислотой. Вначале протонируется алкоксигруппа, затем гидролизуется имин, и, наконец, альдоль дегидратируется с образованием еналя – в этом случае с 65 %-ным общим выходом.

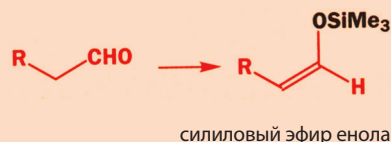


Использование азаенолятов успешно потому, что первоначально образующийся из альдегида и первичного амина имин – относительно слабое основание, и в этих условиях образование ими́на протекает быстрее, чем самоконденсация. LDA добавляют только после того, как образовался имин, а тогда самоконденсация не протекает просто потому, что в смеси уже нет альдегида.

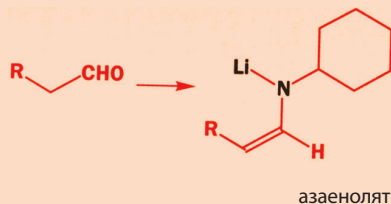
Использование енаминов не стало общим приемом в альдольной конденсации частично из-за того, что они недостаточно реакционноспособны. Но в основном это связано с тем, что они находятся в равновесии со слишком большим количеством карбонильного соединения, а это может приводить к самоконденсации и перекрестной реакции в нежелательном направлении. Как вы увидите в гл. 28, енамины можно использовать в случае ацилирования енолов намного более реакционноспособными ацилхлоридами.

• **Для перекрестных альдольно-кетоновых конденсаций в случае использования альдегида как енольного компонента применяют**

- силиловые эфиры енолов или



- азаеноляты



Синтетические эквиваленты енолов кетонов

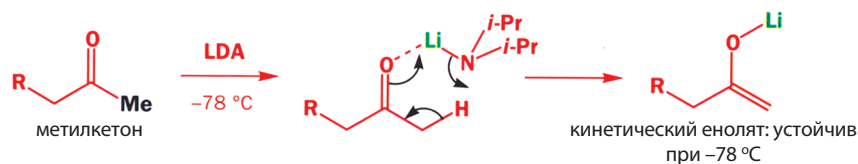
Енолизация кетонов, за исключением симметричных кетонов, составляет отдельную проблему. В этом случае необходимо не только предотвратить самоконденсацию (хотя она является меньшей проблемой, чем в случае альдегидов), но необходимо также контролировать, с какой стороны карбонильной группы будет енолизироваться кетон. В данном разделе мы рассмотрим альдольно-кетоновые конденсации несимметричных кетонов, в которых может быть получен только один из двух возможных енолов или енолятов.

Получение наименее замещенных эквивалентов енолятов: кинетические еноляты

Обработка метилкетонов LDA обычно приводит к единственному литиевому еноляту с двойной связью со стороны метильной группы. Этот енолят образуется быстрее, и, следовательно, является кинетическим енолятом. Он образуется быстрее, поскольку

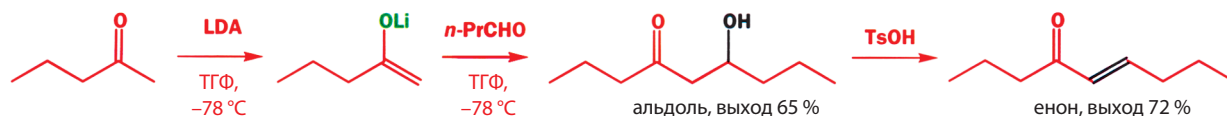
- протоны метильной группы более кислотные,
- их три, тогда как с другой стороны енолизируемых протона два,
- существуют пространственные затруднения для атаки LDA с другой стороны карбонильной группы.

Кинетические и термодинамические еноляты рассматривались в гл. 26, с. 294.



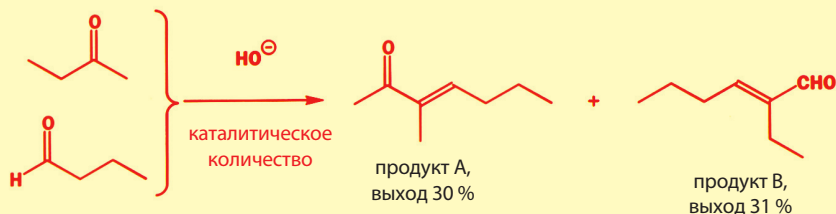
Гилберт Сторк родился в Брюсселе и получил степень профессора в Гарварде в 1948 г. С 1953 г. Сторк работал в Колумбийском университете (Нью-Йорк). В 1950-х гг. впервые ввел в практику ряд новых синтетических методов, многие из которых включают использование енолятов и енаминов.

Простым примером, приводившимся в первом сообщении об этих реакциях Гилберта Сторка и его группы в 1974 г., является конденсация пентан-2-она с бутаналем с образованием альдоля и затем енона окт-4-ен-3-она в реакции катализируемой кислотой дегидратации. Выход может показаться неудовлетворительным, но это был в то время первый пример проведения перекрестной альдольно-кетоновой конденсации несимметричного кетона и енолизируемого альдегида с получением только одного альдольного продукта с довольно разумным общим выходом.

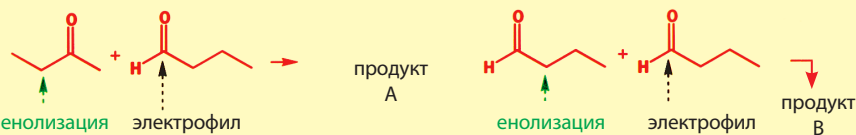


Неконтролируемая альдольно-кетоновая конденсация кетона

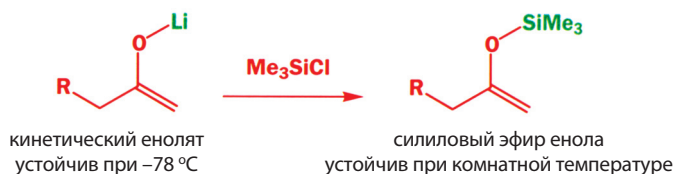
Одним из наиболее типичных результатов, полученным до введения в синтетическую практику специфических эквивалентов енолов, является попытка осуществления перекрестной конденсации между бутанолом и бутаналем при катализе основанием. С низким выходом были выделены два продукта.



Продукт А образуется при взаимодействии енолята, образовавшегося на более замещенной стороне кетона, с альдегидом, а продукт В – при самоконденсации альдегида.

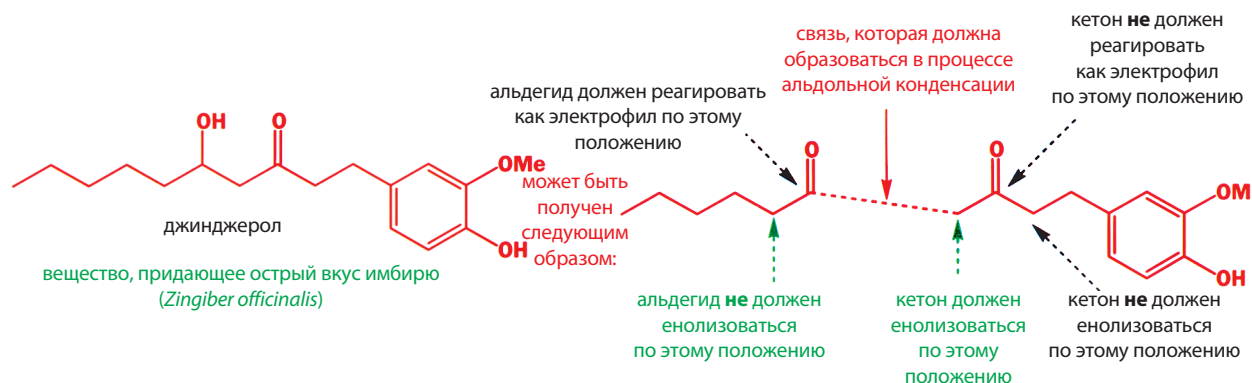


Эти кинетические литиевые еноляты устойчивы в ТГФ при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение короткого промежутка времени, но могут храниться при комнатной температуре в форме их силиловых эфиров.



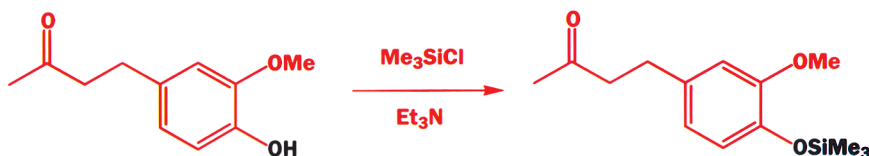
Альдольная конденсация может протекать с литиевым енолятом или с силиловым эфиром енола. В качестве примера мы покажем синтез компонента аромата имбиря. Остроту и пикантность имбирю придает джинджерол.

Джинджерол – это 3-гидроксикетон, так что можно рассмотреть возможность использования для его получения альдольной конденсации. Нам необходимо ввести енол (или енолят), полученный из несимметричного кетона со стороны метильной группы, в реакцию с простым альдегидом (пентаналь) в качестве электрофильного компонента альдольной конденсации. Пентаналь – способный к енолизации альдегид, поэтому мы должны предотвратить его енолизацию. На схеме ниже показана предлагаемая альдольная конденсация.

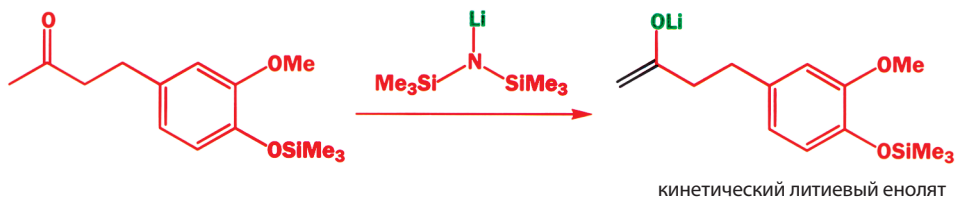


Мы можем рассмотреть возможность использования литиевого енолята или силилового эфира енола. Так как нам необходим кинетический енолят (енолят, образующийся по менее замещенному положению кетона), для получения силилового эфира енола можно использовать литиевый енолят.

Здесь есть еще одна проблема. Кетон содержит свободную OH-группу в таком положении в цикле, что она может вступать в нежелательные взаимодействия в ходе реакции. Поэтому прежде всего необходимо защитить эту группу путем получения обычного силилового эфира (но не силилового эфира *енола*).

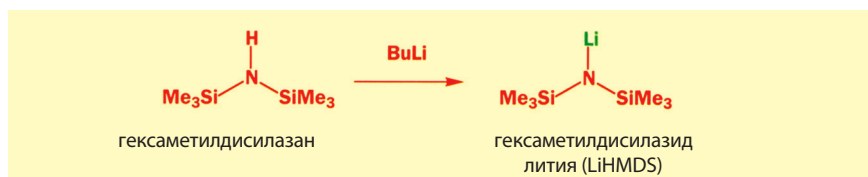


Теперь можно получать кинетический литиевый енолят, используя для этого в качестве основания пространственно затрудненный амид лития. На практике был использован амид, имеющий две Me_3Si -группы при атоме азота, т. е. более пространственно затрудненный, чем LDA.

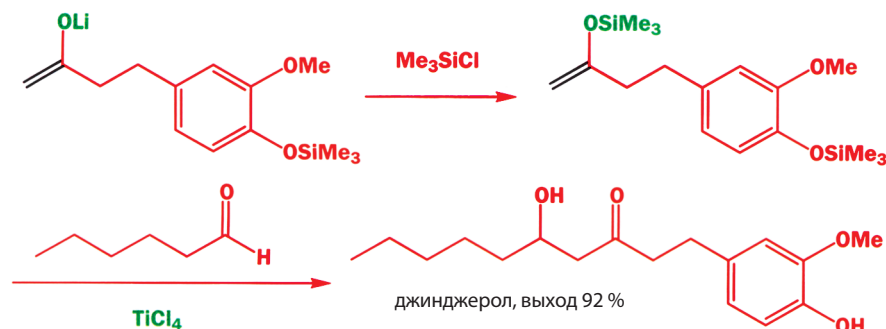


Гексаметилдисилазид лития

Гексаметилдисилазид лития (LiHMDS) – немного более пространственно затруднен, чем LDA, и немного менее основен. Его получают, депротонируя гексаметилдисилазан бутиллитием.



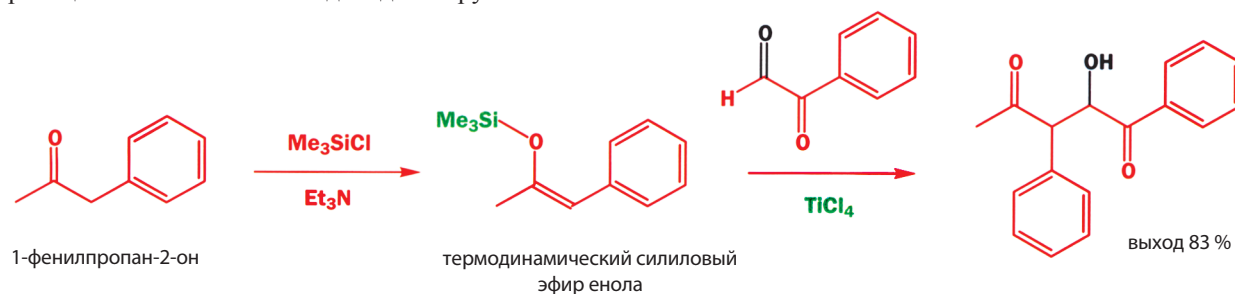
Альдольная конденсация этого литиевого енолята с пентаналем была успешно проведена, а защитная группа (силиловый эфир) отщеплялась в процессе выделения с получением самого джиджерола. Однако выход составил только 57 %. При использовании силилового эфира енола и TiCl_4 в качестве катализирующей кислоты Льюиса выход увеличился до 92 %. Это один из многих примеров успешного использования такого типа альдольных реакций Мукаямой, первооткрывателем этого метода.



Теруаки Мукайма (Научный университет г. Токио; ранее Токийский институт технологии и Университет Токио) – один из известных японских химиков, чьи работы внесли значительный вклад в развитие альдольной конденсации и других областей органического синтеза.

Получение наиболее замещенных эквивалентов енолятов: термодинамические еноляты

Енолы и еноляты, как и все алкены, тем устойчивее, чем большее число заместителей находится при двойной связи. Следовательно, эквиваленты енолятов по более замещенному положению можно получить в условиях, когда два енолята могут взаимно превращаться друг в друга и равновесие будет приводить к образованию более устойчивого из них. Как было показано в гл. 26 (с. 295), силиловые эфиры енолов по наиболее замещенному положению кетона можно получить обработкой кетона Me_3SiCl в присутствии слабого основания. Но эти термодинамические силиловые эфиры енолов редко используются в альдольных конденсациях. Один из успешных примеров такой реакции – получение термодинамического силилового эфира енола 1-фенилпропан-2-она: енолизация по сопряженному положению термодинамически предпочтительна. Альдольная конденсация с 2-кетоальдегидом протекает исключительно по более реакционноспособной альдегидной группе.



• Суммируем материал последних четырех разделов, посвященных синтетическим эквивалентам енолов

Таблица 27.4. Еноляты, используемые в альдольной реакции

Тип енолята	Альдегид	Кетон	Сложный эфир	Кислота
Литиевый енолят	×	✓	✓	✓
Силиловый эфир енола	✓	✓	✓	✓
Енамин	✓	✓	×	×
Азаенолят	✓	✓	✓	✓
Цинковый енолят	×	×	✓	×

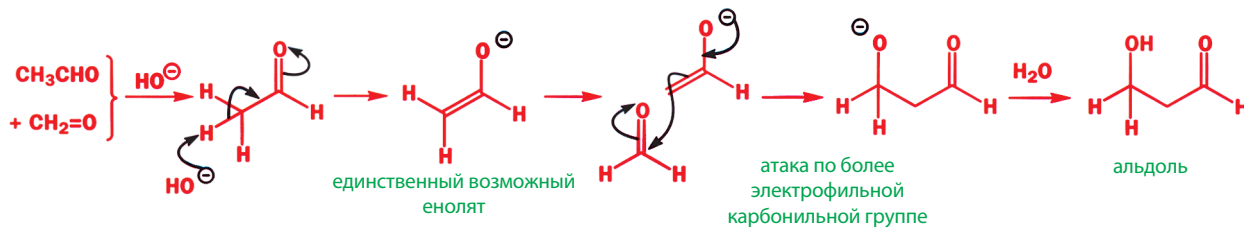
На этом мы завершаем общее рассмотрение альдольно-кетоновой конденсации. Далее мы отдельно рассмотрим два особо важных случая альдольных конденсаций: один из них – использование неудобных и трудных в работе реагентов, а другой – альдольно-кетоновые конденсации, протекающие особенно легко.

Реакция Манниха

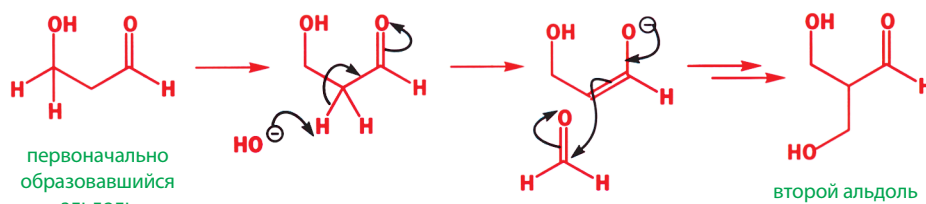
На первый взгляд формальдегид (метаналь $\text{CH}_2=\text{O}$) кажется идеальным электрофильным компонентом для смешанной альдольной конденсации. Он не может енолизироваться. (Обычно мы связываем этот процесс с α -водородными атомами альдегида. Формальдегид даже не имеет α -атома углерода.) И он является «супер-альдегидом». Альдегиды более электрофильны, чем кетоны, поскольку вместо одной из алкильных групп при группе $\text{C}=\text{O}$ они содержат атом водорода. Формальдегид же имеет при группе $\text{C}=\text{O}$ два атома водорода.

Затруднения возникают как раз из-за того, что формальдегид слишком реакционноспособен. Он склонен реагировать неоднократно и давать продукты дополнительных нежелательных реакций. Можно было бы предположить, что конденсация ацетальдегида и формальдегида в основных условиях будет очень простой реакцией, поскольку в этой системе только ацетальдегид способен образовывать енолят, и этот енолят должен атаковать наиболее электрофильную карбонильную группу – формальдегидную, как это показано на приведенной ниже схеме.

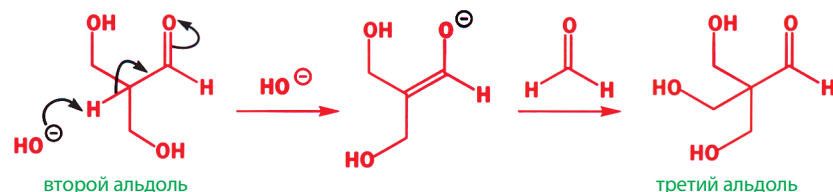
Перекрестная альдольная конденсация между ацетальдегидом и формальдегидом



Этот альдоль изображен совершенно правильно, но он не является конечным продуктом реакции. В случае такого мощного электрофила, каким является формальдегид, сразу за первой альдольной конденсацией следуют вторая и третья. Далее приведен механизм второй альдольной конденсации.

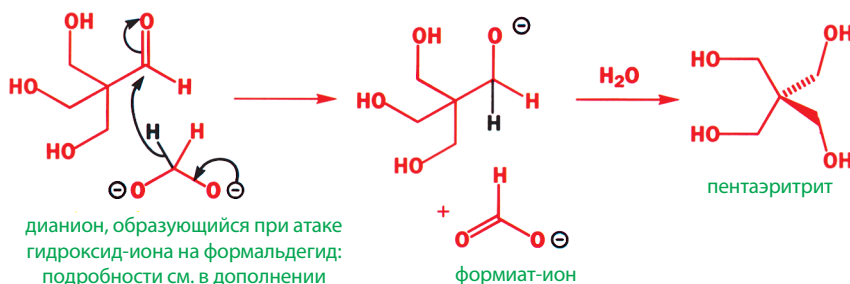


В каждой реакции единственный возможный енолят атакует другую молекулу формальдегида. Вы можете сами попробовать изобразить следующий енолят и структуру третьего альдоля.



Но это еще не все. Четвертая молекула формальдегида реагирует с гидроксид-ионом и затем восстанавливает третий альдоль. Это восстановление известно под названием **реакции Канниццаро** и описано ниже. Конечным продуктом оказывается высокосимметричный «пентаэритрит» $C(CH_2OH)_4$, с четырьмя CH_2OH -группами, присоединенными к одному тетраэдрическому атому углерода.

Реакция Канниццаро

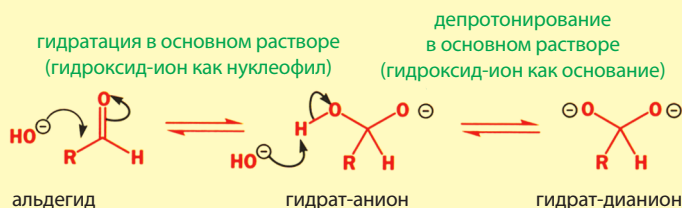


■ Пентаэритрит – важный промышленный продукт, используемый, например, в процессах сшивки полимеров (см. гл. 52, т. 3).

Суммарно в реакции участвуют четыре молекулы формальдегида, и она может протекать с высоким выходом продукта (обычно 80 % при использовании NaOH и более 90 % при использовании MgO).

Реакция Канниццаро

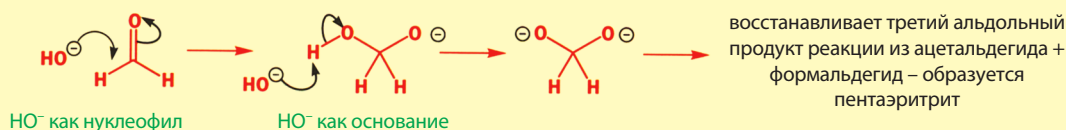
Как вы знаете, альдегиды в воде обычно как минимум частично гидратированы. Гидратация катализируется основанием. Мы можем изобразить стадию гидратации в присутствии основания так, как это показано на схеме. Продуктом реакции гидратации является анион, но, если основание достаточно сильное (или концентрированное) и альдегид не может быть енолизирован, образуется дианион.



Дианион очень неустойчив, а одним из способов его стабилизации является отщепление одной из группировок от тетраэдрического интермедиата. Какая из уходящих групп является наилучшей? Выбор необходимо сделать между группами O^{2-} , R^- и H^- , и в таком случае отщепляться должна группа H^- (и то очень неохотно). Гидрид-ион, конечно, слишком неустойчив, чтобы существовать в растворе, но если в реакционной смеси имеется подходящий электрофил (другая молекула альдегида, например), гидрид-ион перемещается к электрофильному центру по механизму, который несколько напоминает восстановление под действием борогидрида.

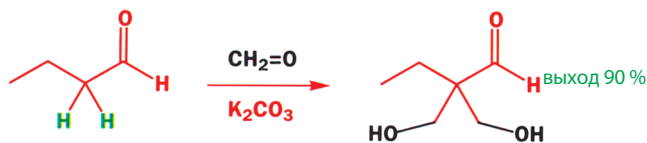


Дианион превращается в намного более устойчивый карбоксилат-моноанион, и вторая молекула альдегида при этом восстанавливается в спирт. Это и есть реакция Канниццаро. В данном случае она протекает в форме диспропорционирования двух молекул альдегида с образованием одного карбоксилат-иона и одной молекулы спирта.

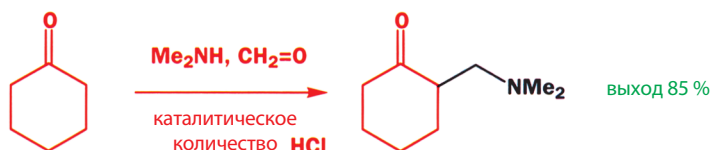


В случае пентаэритрита дианионный восстанавливающий агент образуется из формальдегида: первый гидроксид-ион атакует его как нуклеофил, а второй – как основание. Дианион передает «гидрид» другой молекуле альдегида – третьему альдольному продукту, образуя пентаэритрит. Реакция Канниццаро начинается с этого момента, поскольку только после третьей альдольной реакции альдегид утрачивает способность к енолизации, а эта реакция протекает **только для неенолизируемых альдегидов**.

Если необходимо провести реакцию присоединения формальдегида к альдегиду или кетону, избежав стадии восстановления, то можно попробовать осуществить ее в присутствии более слабого основания, например карбоната калия. Обычно в таких реакциях все енолизируемые атомы водорода (показаны зеленым цветом) замещаются молекулами формальдегида (показаны черным цветом).

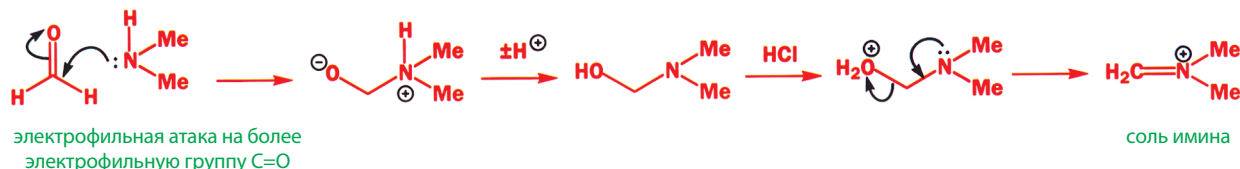


Более общее решение – использование **реакции Манниха**. Ниже показан типичный пример: в реакцию вводят енолизируемый альдегид или кетон (здесь циклогексанон), вторичный амин (здесь диметиламин), водный раствор формальдегида и каталитическое количество HCl . В результате присоединения к кетону одной молекулы формальдегида и одной молекулы амина образуется аминокетон.

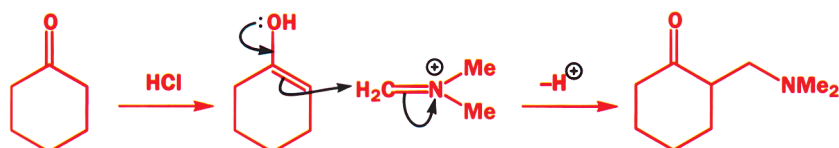


Формальдегид недоступен в виде мономера, поскольку в чистом виде он образует тримеры и тетрамеры (гл. 52). Продажный водный раствор формальдегида «формалин», используемый для сохранения биологических препаратов, представляет собой 37 %-ный водный раствор формальдегида и более соответствует формуле гидрата $CH_2(OH)_2$ (см. гл. 6). Используется также чистый сухой полимер параформальдегид (он уже был описан в гл. 9). Ни формалин, ни параформальдегид обычно не применяют в альдольных реакциях. Водный раствор используется в реакции Манниха, которая будет кратко описана далее. Можно получить короткоживущий мономер формальдегида и уловить его литиевым енолятом, но это достаточно сложный эксперимент.

Механизм включает первоначальное образование соли имина из амина и формальдегида. Амин является нуклеофилом и атакует наиболее электрофильное из двух доступных карбонильных соединений. Это, конечно, формальдегид. Кислота на этой стадии присоединения не требуется, но она необходима для катализируемой кислотой дегидратации продукта присоединения, приводящей к соли имина. В обычной реакции Манниха эта соль – всего лишь интермедиат. Однако он устойчив, и соответствующий иодид продается под названием соль Эшенмозера для использования в реакциях Манниха.

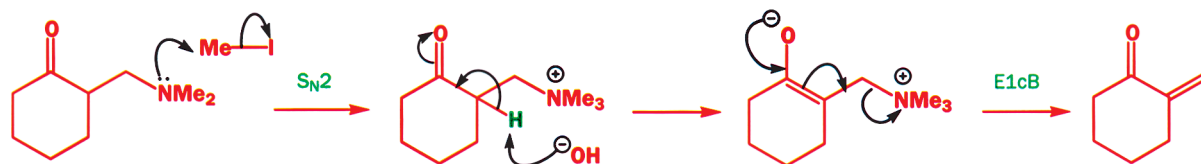


Электрофильная соль может теперь присоединиться к енолу кетона (в кислом растворе) с образованием продукта реакции, амина, иногда называемого **основанием Манниха**.



Используя эту реакцию, можно присоединить одну молекулу формальдегида – только одну – к карбонильному соединению. Резонно возразить, что продукт на самом деле вовсе не является альдольным продуктом. В самом деле, если вы хотите получить альдоль, то реакция Манниха будет бесполезна. Тем не менее это очень важная реакция. Во-первых, это простой путь получения аминокетонов и многих молекул лекарственных препаратов, относящихся к этому классу. Во-вторых, продукт реакции Манниха можно превратить в енон. Мы обсудим эту реакцию далее.

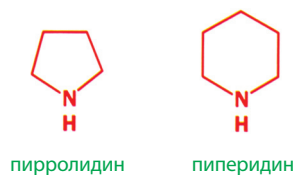
Наиболее надежным методом получения енонов является алкилирование основания Манниха действием MeI и затем обработка аммониевой соли основанием. Образующийся енолят-ион вступает в E1cB-реакцию, очень похожую на дегидратацию альдолей, но в данном случае с лучшей уходящей группой.



1. Алкилирование амина дает аммониевую соль

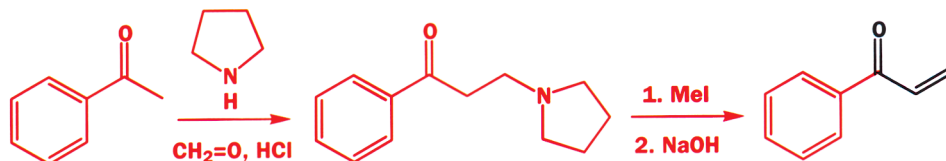
2. Обработка основанием: E1cB-элиминирование дает енон

Еноны, имеющие, подобно этому, два атома водорода на одном из концов двойной связи, называются **экзометиленовыми соединениями**. Они очень реакционноспособны и их трудно получать и хранить; кроме того, их нельзя синтезировать альдольно-кетоновой конденсацией с участием формальдегида. Для их синтеза следует предварительно получить основание Манниха, которое можно синтезировать в большом количестве и долго хранить, и затем

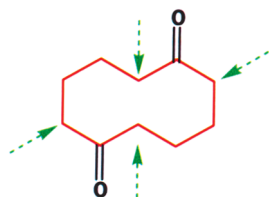


ввести его в реакции алкилирования и элиминирования только в тот момент, когда необходим енон. Как эти соединения используются в реакции Михаэля, будет показано в гл. 29.

Если необходимо получить енон, то часто используется более удобный на практике (менее летучий и менее неприятно пахнущий) циклический амин, пирролидин или пиперидин. Этим способом можно получить еноны с монозамещенными двойными связями.



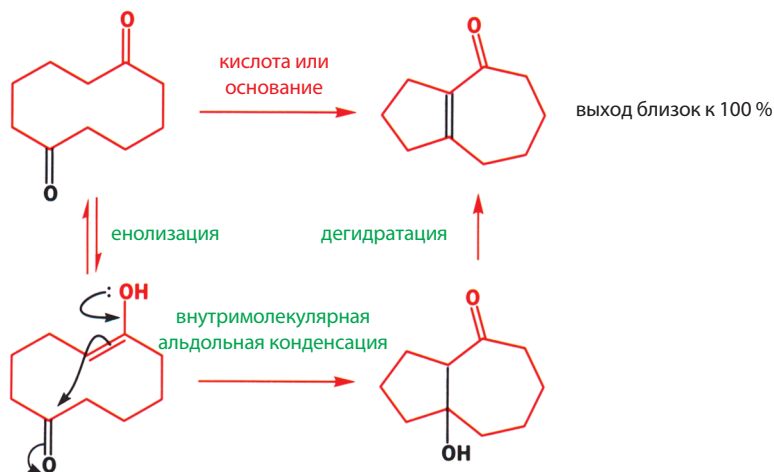
Внутримолекулярные альдольно-кетоновые конденсации



циклодека-1,6-дион: четыре идентичных положения для енолизации (--->)

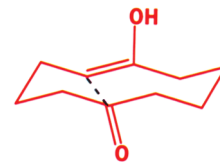
Теперь поговорим об альдольно-кетоновых конденсациях, протекающих очень легко. Когда в результате альдольной конденсации может образоваться пяти- или шестичленный цикл, нет необходимости особо беспокоиться о синтетических енольных эквивалентах или чем-нибудь вроде этого. Для получения циклического продукта внутримолекулярной альдольной конденсации достаточно применять равновесные методики с использованием слабых кислот или оснований, поскольку внутримолекулярная реакция протекает быстрее, чем межмолекулярная. Мы проиллюстрируем внутримолекулярную реакцию на примере циклизации ряда дикетонных соединений возрастающей сложности. Начнем с дикетона, который может образовывать четыре эквивалентных енола: циклодека-1,6-диона.

Не важно, по какому положению происходит енолизация, поскольку в любом случае образуется один и тот же енол. Как только енол образовался, он может атаковать другую карбонильную группу молекулы с образованием стабильного пятичленного цикла. Теоретически таким путем мог бы получиться сравнительно устойчивый семичленный цикл. Но поскольку в сильных кислотах или основаниях енолизовано только небольшое количество карбонильных групп, вероятность того, что две карбонильные группы одной молекулы будут енолизованы одновременно, очень мала. В данной реакции не было обнаружено продукта межмолекулярной конденсации, и выход бициклического енона – продукта внутримолекулярной реакции – составляет практически 100 % (96 % при использовании Na_2CO_3).



Размер циклов и их устойчивость обсуждались в гл. 18.

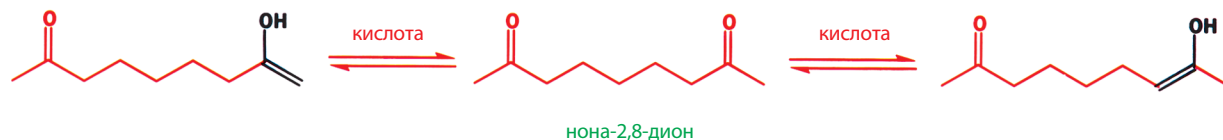
Может показаться, что реакция енола с кетогруппой на противоположной стороне десятичленного цикла связана с большим напряжением, но конформация, изображенная на полях, показывает, как близко они располагаются на самом деле. Вы можете сравнить эту конформацию с конформацией декалина (гл. 18).



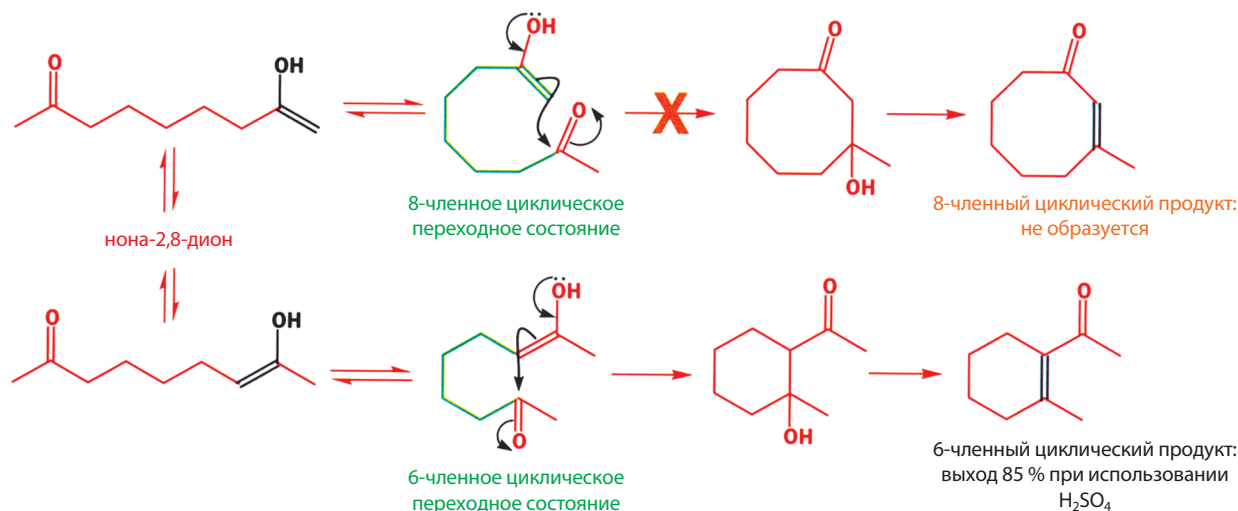
Самое важное правило протекания внутримолекулярных альдольно-кетоновых конденсаций таково.

- Внутримолекулярные реакции, приводящие к образованию пяти- или шестичленных циклов, предпочтительны по сравнению с теми, которые протекают с образованием трех- или четырехчленного цикла и цикла среднего размера (от восьми до тринадцатичленного).

Катализируемая кислотой циклизация симметричного дикетона нона-2,8-диона может приводить к двум енолам.



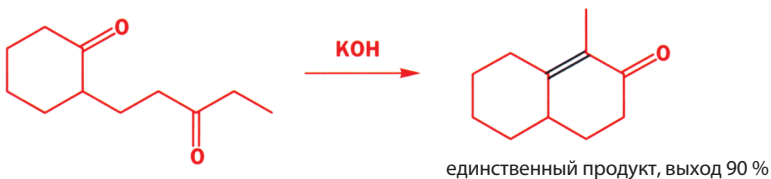
Один енол может циклизироваться через восьмичленное циклическое переходное состояние, а другой – через шестичленный цикл. В каждом случае первоначально должен получаться альдоль, но этот альдоль мог бы дегидратироваться в циклический енон через переходное состояние, содержащее цикл такого же размера. На практике образуется только наименее напряженный шестичленный цикл, и соответствующий енон можно выделить с выходом 85 %.



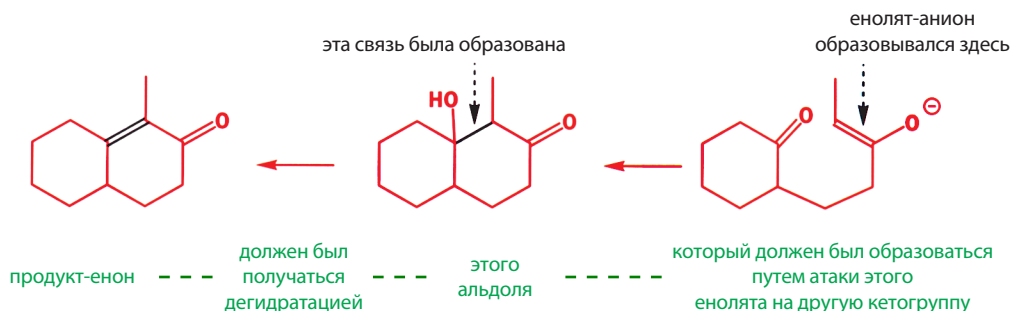
Большинство дикетонов несимметричны, и поэтому могут потенциально енолизироваться по четырем различным положениям. Рассмотрим, что могло бы происходить при обработке этого кетона KOH. Так как в состав молекулы входят четыре различных α -углеродных атома, возможно образование четырех



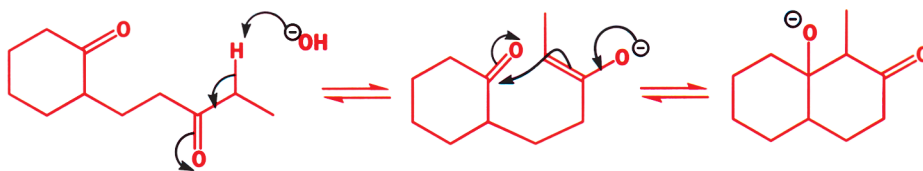
енолят-анионов. Имеются также две различные электрофильные карбонильные группы, поэтому есть множество возможностей для меж- и внутримолекулярных конденсаций. Однако образуется только один продукт с выходом 90 %.



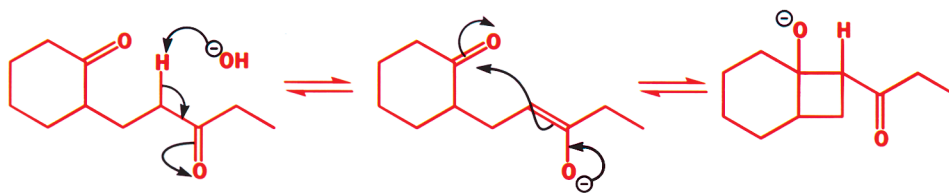
Мы можем вывести механизм реакции, просто исходя из структуры продукта. Алкен образуется из альдоля, структуру которого можно предсказать. Следовательно, мы можем определить, каким был енолят-анион и какая из кетогрупп выступала в качестве электрофильного компонента.



Должны ли мы полагать, что этот енолят образуется легче, чем остальные три? Конечно, нет. Различие между четырьмя енолятами незначительно, и практически нет никакой разницы между тремя енолятами, образующимися при отщеплении протона от CH_2 -группы. Можно считать, что просто протекает альдольная конденсация, ведущая к образованию стабильного сопряженного енона в устойчивом шестичленном цикле. Таков должен быть механизм, а протонирование и дегидратация протекают вслед за тем как обычно.

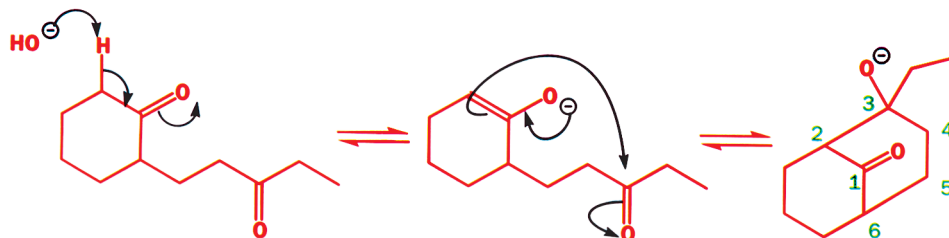


Теперь попробуем написать одну из альтернативных реакций, при которой тот же кетон образует енолят с другой стороны карбонильной группы.

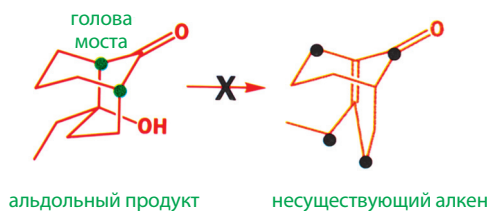


Эта реакция приводит к неустойчивому четырехчленному циклу, который должен превращаться обратно в енолят. Предположим, что реакция протекает

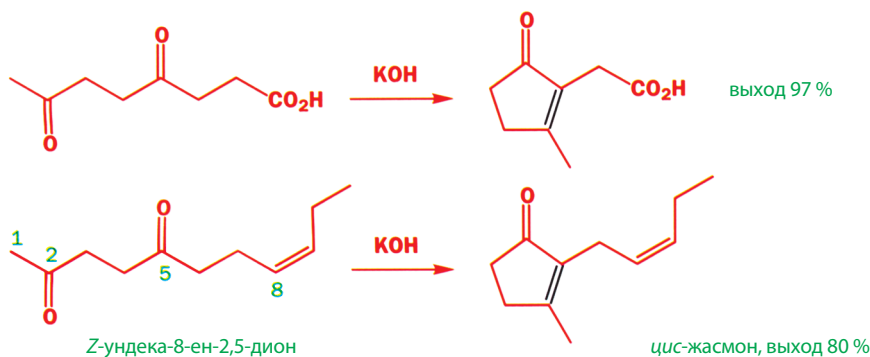
в равновесных условиях. Тогда процесс будет протекать в обратном направлении с образованием первоначального дикетона, и в результате должна преобладать наблюдаемая циклизация (с образованием шестичленного цикла). Но одна из других возможных циклизаций тоже приводит к шестичленному циклу, однако она не протекает по одной интересной причине. Вот эта реакция.



Новый цикл – шестичленный. Мы пронумеровали атомы углерода цикла, чтобы убедить вас в этом. Это, конечно, довольно напряженное мостиковое соединение, но ключевой момент состоит в том, что дегидратация невозможна. Образование енолята с двойной связью в голове моста невозможно, поскольку атом углерода в голове моста не может быть планарным (см. гл. 19). Еноновый продукт не может существовать по той же причине: все его атомы углерода, отмеченные (•) в изображенной коричневым цветом структуре, должны были бы лежать в одной плоскости. Альдоль имеет приемлемую конформацию, но элиминирование из него невозможно. Этот альдольный продукт находится в равновесии с альтернативным альдольным продуктом, но только из одного из них возможно необратимое элиминирование, так что в результате все исходное вещество превращается в один енон.

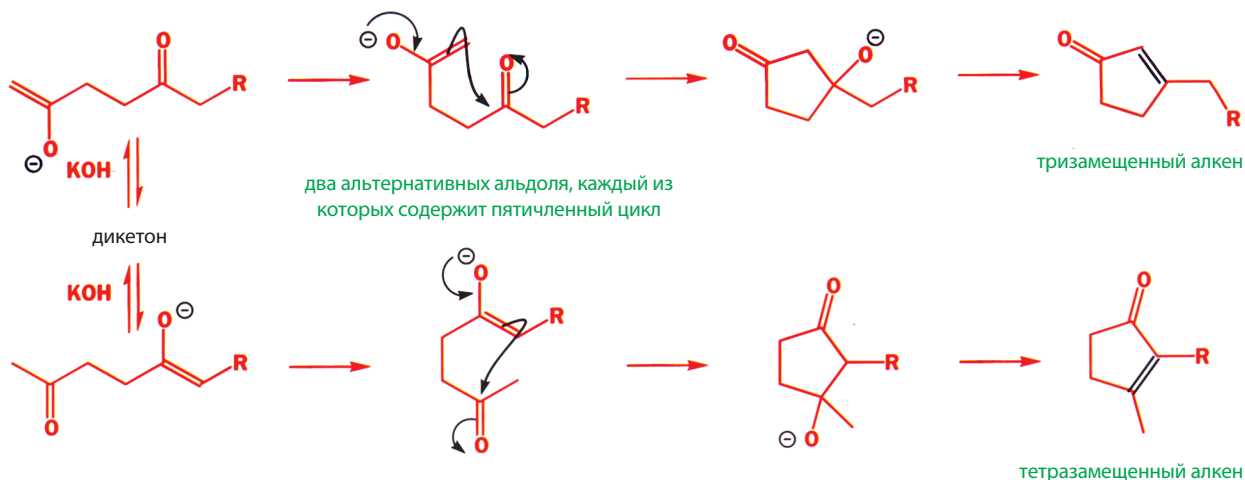


Даже в том случае, когда речь не идет о невозможности образования двойной связи в голове моста, некоторые несимметричные дикетоны образуют в альдольной реакции единственный продукт с высоким выходом. Ниже приведены два подобных примера для соединений со сходной структурой.



Первый из них показателен высоким выходом и отсутствием взаимодействия с карбоксильной группой. Продуктом реакции во втором примере является используемое в парфюмерии соединение *цис*-жасмон, обнаруженное в природе в цветах жасмина. Оно образуется с высоким выходом и без изменения положения и геометрии *Z*-двойной связи.

В приведенных реакциях наблюдается селективное образование одного из двух возможных пятичленных циклов, которые оба могут легко дегидратироваться с образованием енона. Эти реакции можно изобразить в общем виде, где в первом примере $R = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, а во втором – $R =$ ненасыщенная цепь.



До сих пор трудно было увидеть большое различие между этими двумя направлениями реакции. Можно сказать, что путь, изображенный на схеме в первой строке, предпочтительнее, поскольку енолизация по метильной группе протекает быстрее. Но это неверно, поскольку реакция контролируется не кинетически, а термодинамически. Два продукта различаются числом заместителей при двойной связи, и более замещенная двойная связь является более устойчивой. Данный фактор обсуждался в гл. 19.

Это единственное различие между двумя возможными продуктами, и оно определяет ход реакции.

Заключение: равновесные и прямые альдольно-кетоновые конденсации

Завершая изучение данной главы, еще раз убедитесь, что вы поняли различие двух рассмотренных подходов к контролю селективности альдольно-кетоновых конденсаций. Для селективного проведения альдольных конденсаций необходимо, чтобы только одно карбонильное соединение образовывало енол или енолят в качестве нуклеофильного компонента конденсации и только одно карбонильное соединение действовало в качестве электрофильного компонента.

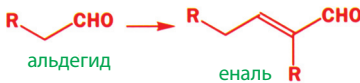
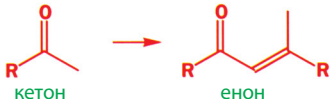
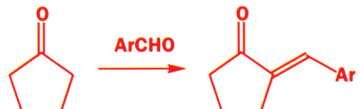
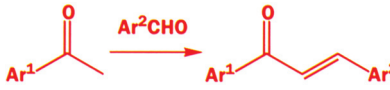

• Равновесные реакции

При использовании равновесных методов карбонильное соединение (соединения) обрабатывают сильными, обычно водными или спиртовыми, растворами кислот или оснований, и дают возможность осуществляться равновесию всех возможных

енолов и енолятов. Протекание реакции по предпочтительному направлению обеспечивается или возможностью образования единственного продукта (благодаря симметрии или блокированию α -положений), или термодинамическими факторами (например, образованием устойчивых сопряженных енонов).

В равновесных методах термин «сильная» кислота (или основание) означает, что она (оно) достаточно сильная(ое), чтобы обеспечить превращение в енол или енолят. Этот метод работает только в том случае, если енол и карбонильное соединение находятся в равновесии. Типичные примеры таких реакций приведены в табл. 27.5.

Таблица. 27.5. Типы альдольно-кетоновых конденсаций в условиях термодинамического контроля

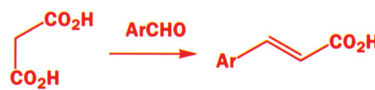
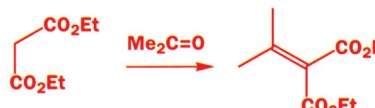
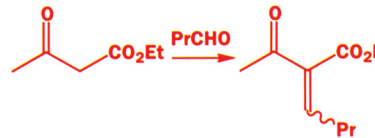
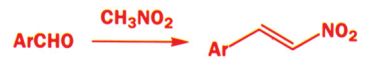
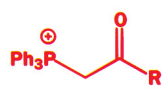
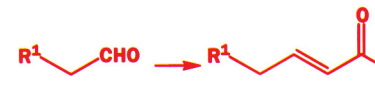
Тип реакции	Типичные условия	Пример
Самоконденсация альдегидов	2 %-ный NaOH, водный этанол	
Самоконденсация кетонов	HCl, Al(OR) ₃ , NaOH или KOH	
Перекрестная конденсация енолизируемого кетона и неенолизируемого альдегида	NaOH, KOH, Na ₂ CO ₃ , HCl или H ₂ SO ₄	
Перекрестная конденсация арилметилкетона и неенолизируемого альдегида	Разбавленные HCl или NaOH	
Реакции циклизации	2 %-ный NaOH, водный этанол, или HCl, или H ₂ SO ₄	

Подобные условия используются и в тех случаях, когда енольными компонентами конденсации являются 1,3-дикарбонильные соединения (табл. 27.6). Различие заключается в том, что в этом случае сила кислоты или основания должна быть достаточна, чтобы практически полностью превратить 1,3-дикарбонильное соединение в енол или енолят. Енолят, образующийся при енолизации по положению между двумя карбонильными группами, значительно более устойчив, чем все другие.

• Направленные альдольно-кетоновые конденсации

В направленной альдольной конденсации один компонент сначала превращают в синтетический эквивалент енола и только после этого добавляют электрофильный компонент.

Таблица. 27.6. Альдольно-кетоновые конденсации склонных к енолизации соединений

1,3-Дикарбонильное соединение	Условия	Пример
Малоновая кислота $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{H})_2$	Пиперидин, ДМСО	
Малоновый эфир $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$	$\text{NH}_4^+\text{AcO}^-$	
Ацетоацетат $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	Пиперидин, EtOH, комнатная температура	
Нитросоединения ^a RCH_2NO_2	NaOH , H_2O	
Реактивы Виттига ^a 	NaOMe , MeOH	

^a Это, конечно, не 1,3-дикарбонильные соединения, но они имеют $\text{p}K_{\text{a}} \sim 10\text{--}12$ и также образуют еноляты при обработке сильными основаниями.

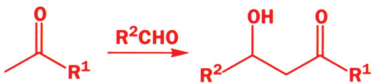
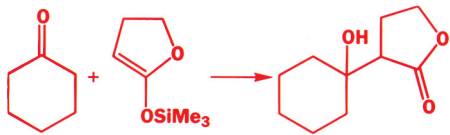

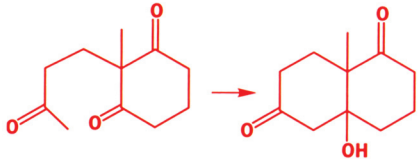
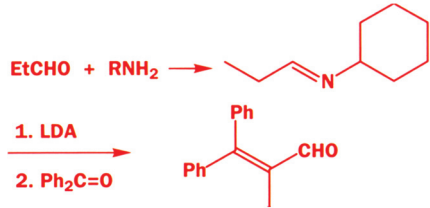
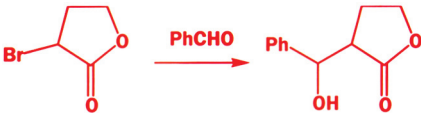


Если вы полагаете, что это не такая уж большая проблема, подумайте, что для получения и использования LDA надо растворить безводный диизопропиламин ($i\text{-Pr}_2\text{NH}$) в безводном ТГФ и обработать его BuLi с использованием шприцевого варианта техники Шленка в инертной безводной атмосфере (азот или аргон). Затем безводное карбонильное соединение нужно растворить в безводном ТГФ, и оба раствора охладить до -78°C в бане со смесью сухой лед/ацетон, при перемешивании в двугорлом металлическом сосуде, в строго безводной и свободной от кислорода атмосфере. Затем следует таким же образом добавить электрофильное карбонильное соединение... Вам надо это делать? Это замечательный метод, но не предпочли бы вы смешать оба соединения в водном спирте и добавить немножко разбавленного водного NaOH , после чего немедленно выделить продукт реакции?

Существуют удобные методы, которые можно использовать для получения практически любых альдолей или каких-либо сопряженных ненасыщенных карбонильных соединений. Недостатком является дополнительная стадия, которую обязательно необходимо проводить (получение синтетического эквивалента енола) и которая обычно требует действия сильного основания или сильной кислоты Льюиса, а также использования строго безводных органических растворителей. Синтетические эквиваленты енолов используются только в случае необходимости. Прежде чем планировать направленную альдольную конденсацию, проверьте, нельзя ли использовать какой-нибудь из равновесных методов. Направленные альдольные конденсации являются большим достижением современной органической химии, но от этого более простые методы не утрачивают своего значения.

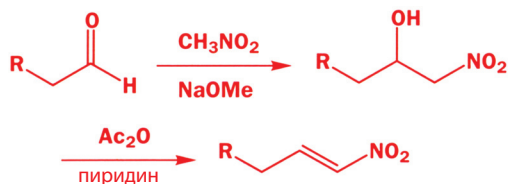
В табл. 27.7 приводятся некоторые детали экспериментального проведения реакций, используемых в направленных альдольных процессах. Вы можете использовать также данные табл. 27.4 на с. 336, чтобы подобрать синтетические эквиваленты енолов для каждого типа карбонильных соединений. Мы потратили столь значительное время на рассмотрение альдольных конденсаций и попытались объяснить их, поскольку это одна из наиболее важных реакций органической химии. В гл. 28 вы увидите, как эти идеи могут быть применены (практически без добавления каких-либо новых принципов) к ацилированию енолятов — реакциям енолов, енолятов и специфических енольных эквивалентов с ацилхлоридами и сложными эфирами. Мы надеемся, что идеи, сформулированные в данной главе, найдут применение в следующей.

Таблица. 27.7

Синтетический эквивалент енола	Условия	Пример
Литиевый енолят	1. LDA, ТГФ, -78 °C 2. Альдегид 3. NH_4Cl , H_2O	
Силиловый эфир енола	TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -78 °C, 1 ч, в аргоне	
Енамин	 Нагревание	
Азаенолят	1. RNH_2 2. LDA 3. Кетон 4. разб. H_2SO_4	
Цинковый енолят (реактив Реформатского)	1. Zn 2. Альдегид или кетон	

Задачи

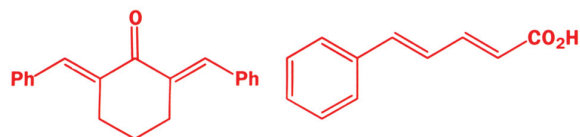
1. Предложите механизм получения «альдоля» и стадии дегидратации в синтезе защитного соединения термитов (с. 316).



2. Альдегид и кетон, показанные далее, вступают в реакции самоконденсации в водном растворе NaOH с образованием ненасыщенных карбонильных соединений. Приведите структуры этих продуктов и объясните, почему образуются именно они.

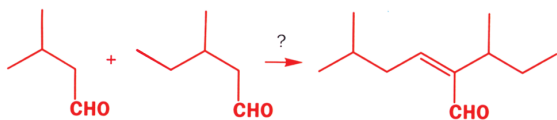


3. Как можно синтезировать следующие соединения?



4. Как бы вы использовали силиловый эфир енола для получения приведенного далее альдольного продукта? Почему необходимо использовать именно

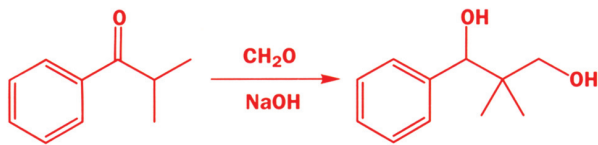
этот интермедиат? Каковы будут продукты реакции, если два этих карбонильных соединения просто смешать и обработать основанием?



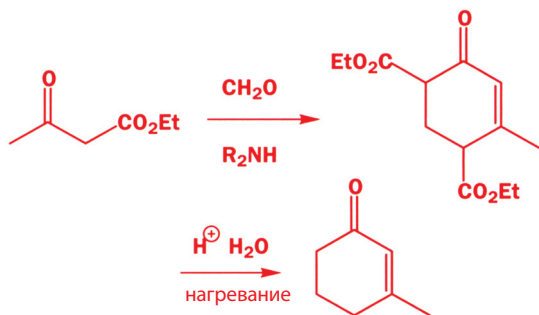
5. Как осуществить приведенную ниже реакцию альдольно-кетоновой конденсации? Как следовало бы получать этот продукт без использования фосфорорганического соединения? Прокомментируйте выбор основания.



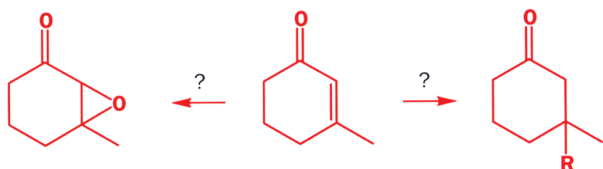
6. Предложите механизм приведенной ниже реакции – попытки провести альдольную конденсацию. Как в действительности необходимо было бы получать альдольный продукт?



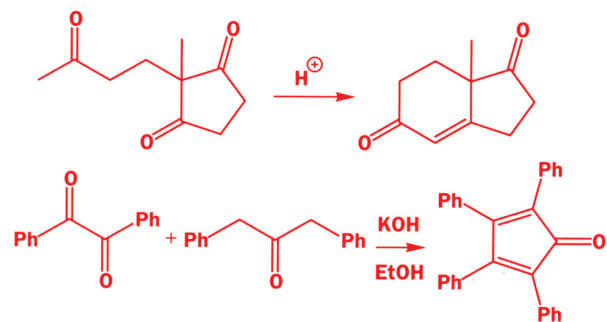
7. Каковы структуры интермедиатов и механизмы реакций, приводящих к образованию следующих простых циклогексенонов?



8. Как можно превратить продукт последней реакции в два изображенных ниже соединения?



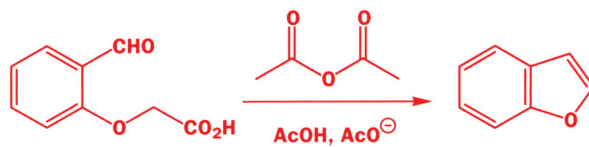
9. Прокомментируйте селективность, наблюдающуюся в следующих двух реакциях циклизации:



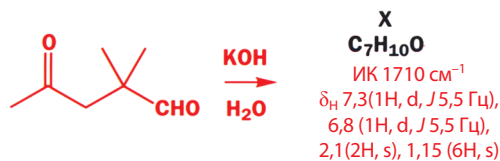
10. Используя в качестве образца реакцию Манниха, предложите механизм следующей реакции:



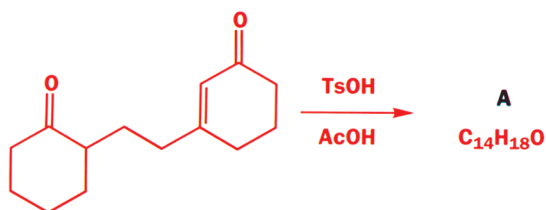
11. Предложите механизм приведенной ниже реакции. Одним из ее продуктов является диоксид углерода.



12. Обработка приведенного ниже кетоальдегида КОН приводит к образованию соединения $C_7H_{10}O$, спектроскопические данные для которого приведены на схеме. Какова структура этого соединения и как оно образуется? Вы должны, конечно, провести отнесение сигналов в спектре ЯМР и привести механизм реакции.

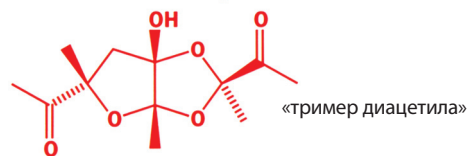
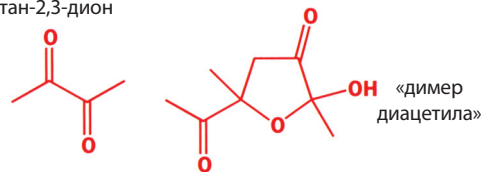


13. Предскажите, какой еноновый продукт будет образовываться в следующей внутримолекулярной альдольно-кетоновой конденсации:



14. Неустойчивый жидкий дикетон «диацетил» медленно при стоянии и быстрее в присутствии следов основания образует кристаллический димер. При долгом стоянии раствора образуется кристаллический тример. Предложите механизмы образования димера и тримера. Почему они более устойчивы, чем мономер?

«диацетил»,
бутан-2,3-дион



Возвращаясь к прочитанному

- Енолы и еноляты (гл.21)
- Алкилирование енолятов (гл. 26)
- Альдольная реакция (гл. 27)
- Реакции нуклеофильного замещения у группы C=O (гл. 12)

Обсуждаемые проблемы

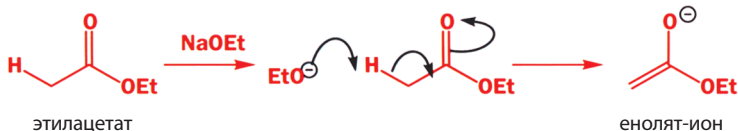
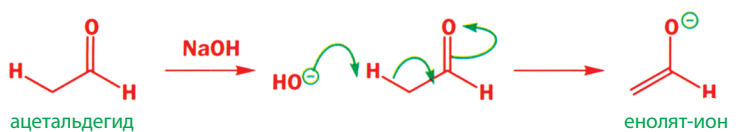
- Реакции сложных эфиров с енолятами: конденсация Кляйзена
- Ацилирование енолятов сложных эфиров и кетонов
- Как провести C-ацилирование и предотвратить O-ацилирование
- Получение циклических кетонов в реакциях внутримолекулярного ацилирования
- Енамины в реакциях ацилирования
- Моделирование природных процессов ацилирования

Заглядывая в перед

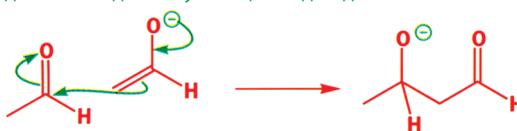
- Присоединение енолятов по Михаэлю (гл. 29)
- Ретросинтетический анализ (гл. 30)
- Биоорганическая химия (гл. 49–51)

Введение: сравнение сложноэфирной конденсации Кляйзена с альдольной конденсацией

Предыдущую главу мы начали с реакции, в которой ацетальдегид обрабатывали основанием. Это приводит сначала к образованию енолят-аниона и затем к альдольной конденсации. Данную главу мы начнем с реакции, в которой



Альдольная стадия в случае ацетальдегида



«Альдольная» стадия в случае этилацетата

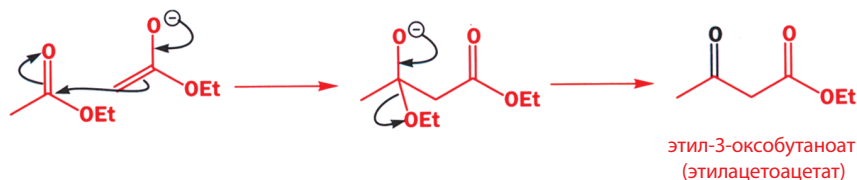
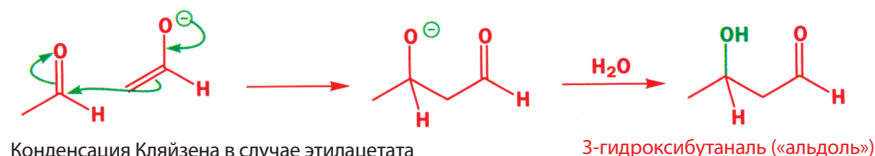


основанием обрабатывают этилацетат. Сначала трудно заметить какие-нибудь отличия от альдольной конденсации. В качестве основания необходимо использовать этилат-анион, а не гидроксид-анион, так как гидроксид мог бы гидролизовать сложный эфир, но в остальном первые стадии двух реакций очень похожи. Мы изобразили их друг под другом.

Следующей стадией в обоих случаях является нуклеофильная атака енолята на неенолизованное карбонильное соединение. Концентрация енолята низка, и каждый енолят-ион окружен неенолизованными молекулами альдегида или сложного эфира, так что протекания такой реакции можно ожидать. На схеме показана эта стадия как для альдегида, так и для сложного эфира.

Только теперь возникает одно различие. Димер альдегида просто отщепляет протон от молекулы растворителя, образуя продукт альдольной конденсации. «Альдоль» сложного эфира (совсем не являющийся на самом деле альдолом) содержит вместо атома водорода уходящую группу EtO^- , и в действительности представляет собой тетраэдрический интермедиат реакции нуклеофильного замещения у карбонильной группы. Еще раз сравните эти две различные стадии.

Завершение образования альдоля в случае ацетальдегида

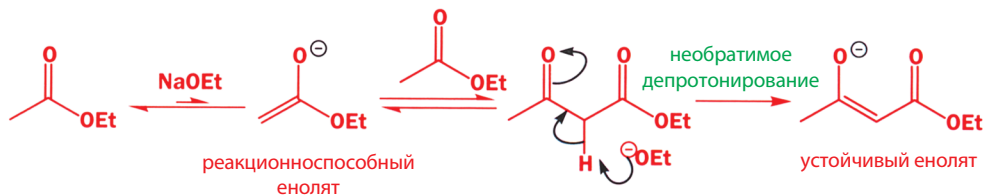


Даже несмотря на то, что последние стадии различны, эти два продукта реакций очень похожи друг на друга: оба представляют собой димеры первоначальной двухуглеродной молекулы и оба содержат карбонильные группы на конце цепи и кислородный заместитель в положении 3. Практически обе реакции являются представителями одного и того же семейства, хотя обычно по-разному называются. Реакция сложного эфира называется **сложноэфирной конденсацией Кляйзена**, а иногда **реакцией Кляйзена–Шмидта**. Важнее, чем запоминание имен, понять механизм этой реакции. Ниже приведена ее общая схема.



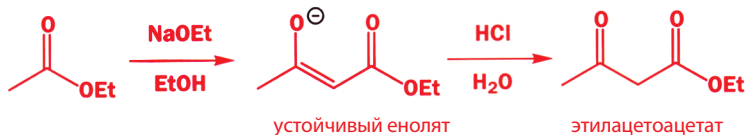
Это одна из тех реакций, в которых силы основания недостаточно для полного превращения сложного эфира в енолят. Енолят образуется только в небольшой равновесной концентрации и затем реагирует со сложным эфиром в качестве электрофила. В качестве побочного продукта в этой реакции образуется этилат-анион. На первой стадии он вступал в реакцию, а на последней катализатор регенерируется. Альдольная конденсация, как вы помните, катализируется основанием. Но не конденсация Кляйзена. Вторая стадия этой реакции также является равновесной, и реакция эффективно протекает

только потому, что продукт может необратимо депротонироваться этилатом, образующимся в ходе реакции; поэтому этилат-анион расходуется в процессе реакции. Повторим, что альдольная конденсация часто лучше протекает в том случае, когда имеется дополнительная движущая сила ее протекания, например когда продукт реакции дегидратируется до енона. Подобно этому димеризация сложного эфира протекает лучше, когда продукт реагирует с этилат-ионом, образуя стабильный енолят-ион.

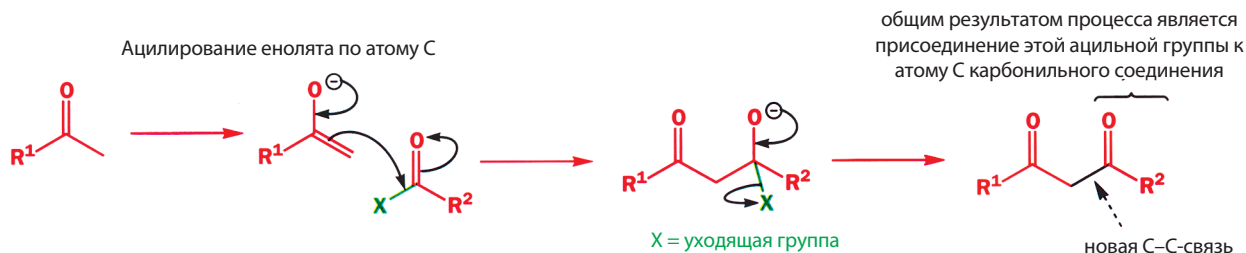


Важно, что используемое основание, этилат-ион (EtO^-), является слишком слабым ($\text{p}K_{\text{a}} \text{EtOH} \sim 16$) для того, чтобы полностью депротонировать этилацетат ($\text{p}K_{\text{a}} \sim 25$), но достаточно сильным для депротонирования продукта реакции ацетоацетата ($\text{p}K_{\text{a}} \sim 10$). В условиях реакции образуется только небольшое, хотя и достаточное для протекания реакции количество енолата этилацетата. Но продукт полностью превращается в свой енолят. Нейтральный продукт, сам этилацетоацетат, образуется при подкислении реакционной смеси.

Полная схема сложноэфирной конденсации Кляйзена



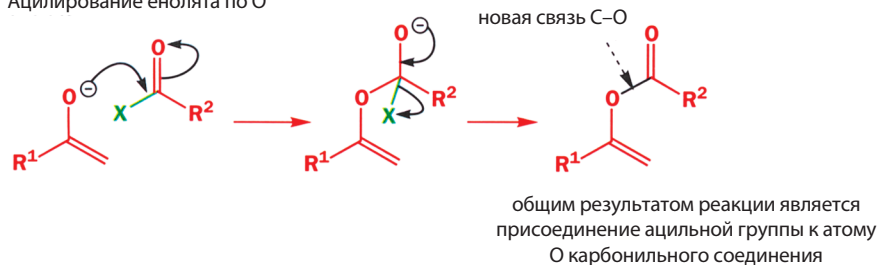
Конечный продукт представляет собой продукт ацилирования по атому углерода енолата сложного эфира. Этот процесс, ацилирование по углероду, и обсуждается в данной главе. В рассмотренном случае ацилирующим агентом является другая молекула того же самого эфира, но в общем случае можно рассматривать любые процессы ацилирования енолатов по атому углерода. Мы будем использовать разнообразные енолы, енолаты и специфические эквиваленты енолов, а также и разнообразные ацилирующие агенты, но основная идея реакции останется во всех случаях одной и той же.



Проблемы ацилирования по атому углерода

Основной проблемой ацилирования енолатов является возможность протекания реакции по атому кислорода, а не углерода.

Ацилирование енолята по O

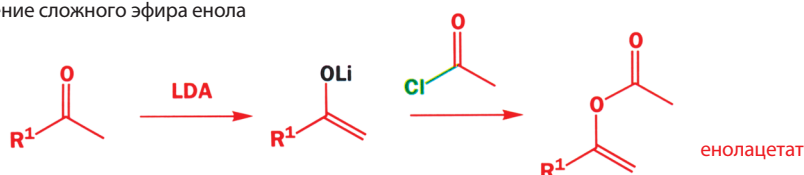


Ранее мы рассматривали реакции, протекающие по атому кислорода. Еноляты реагируют по атому кислорода с кремнийсодержащими электрофилами, и мы знаем, как продукты этих реакций, силиловые эфиры енолов, используются в последующих реакциях. Сложные эфиры енолов также имеют практическое значение, например как предшественники литиевых енолятов. Вы уже встречались с таким их использованием на с. 298.

Продукт ацилирования по атому кислорода – **сложный эфир енола**.

Стремление атаковать атом кислорода более выражено в случае реакционноспособных енолятов и реакционноспособных ацилирующих агентов. Достаточно часто для получения сложных эфиров енолов используется реакция литиевого енолята и ацилхлорида.

Получение сложного эфира енола



Если мы хотим провести ацилирование по атому углерода, то необходимо использовать *или*

- реакцию менее реакционноспособного синтетического эквивалента енола, например енамина или силилового эфира енола, с реакционноспособными ацилирующими агентами, например ацилхлоридами, *или*
- реакцию реакционноспособных енолов, например самих енолят-анионов, с менее реакционноспособными ацилирующими агентами, например сложными эфирами.

В начале этой главы мы привели пример реакции второго типа. Теперь рассмотрим более детально сложноэфирную конденсацию Кляйзена и сходные реакции.

Реакция по атому кислорода

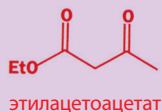
В гл. 27 мы не отмечали каких-либо трудностей, связанных с реакцией по кислороду, при проведении альдольной реакции. Это может теперь показаться странным с точки зрения того, что мы сказали о сложных эфирах, так как электрофилами в альдольной реакции были альдегиды или кетоны – соединения, не так уж сильно отличающиеся от сложных эфиров. Мы можем ответить на этот вопрос, проанализировав, что могло бы происходить при атаке альдегида на енолят по кислородному атому.



Единственной возможной уходящей группой в интермедиате является сам енолят-ион: реакция просто обратима. Может быть, альдольная реакция и включает атаку на атом кислорода. Но по этому обратимому пути не может получиться никакого продукта. Реакция по кислороду продуктивна только в том случае, когда электрофил содержит хорошую уходящую группу.



Мы немного говорили в гл. 26 и 27 о реакциях этилацетоацетата: теперь вы видите, как его можно получить.

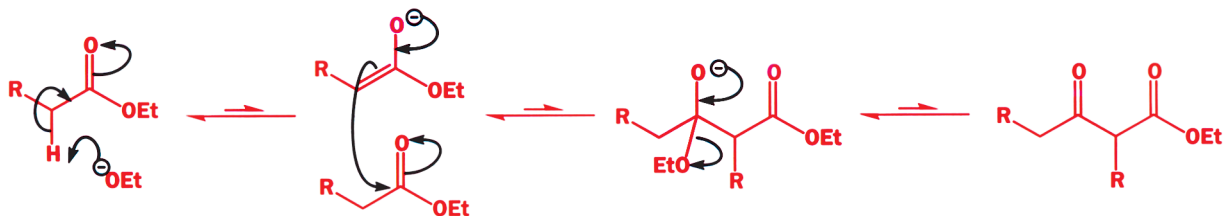


Ацилирование енолятов сложными эфирами

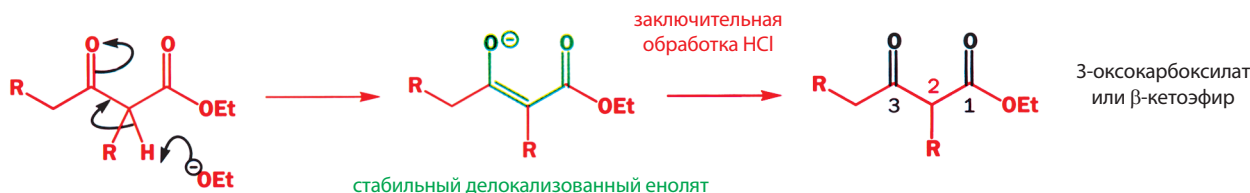
Сложноэфирная конденсация Кляйзена и другие самоконденсации

Самоконденсация этилацетата, с которой начиналась данная глава, – наиболее известный пример сложноэфирной конденсации Кляйзена. Она протекает с высоким выходом в мягких условиях. Продукт реакции (этилацетоацетат) доступен в готовом виде и к тому же дешев. Поэтому маловероятно, что вы заходите провести конкретно эту реакцию.

Более общая реакция – самоконденсация простых замещенных ацетатов RCH_2CO_2Et . Она хорошо протекает в аналогичных условиях (EtO^- в $EtOH$). Сначала в низкой концентрации образуется енолят-анион, находящийся в равновесии со сложным эфиром, а затем этот енолят-анион нуклеофильно атакует присутствующие в большем количестве неенолизированные молекулы сложного эфира.



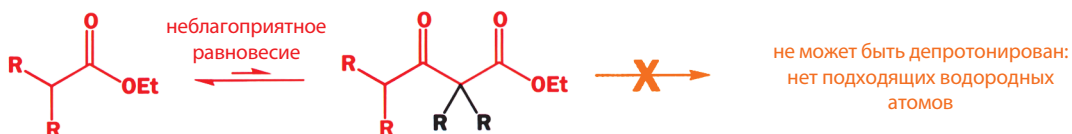
Равновесия на этих стадиях неблагоприятны, и сами по себе эти реакции должны бы были давать очень мало продукта. Однако, как мы уже отмечали, реакция протекает эффективно, поскольку равновесие сдвигается практически необратимо вследствие образования устойчивой, делокализованной енольной формы продукта реакции.



На заключительном этапе реакцию смесь обрабатывают кислотой, и в качестве продукта образуется β-кетоефир. Отметим, что все продукты сложноэфирной конденсации Кляйзена представляют собой 1,3-дикарбонильные соединения. Эти соединения используются при получении специфических эквивалентов енолов, и вы видели их в действии в гл. 21, 26 и 27.

Откуда мы знаем, что движущей силой реакции является депротонирование?

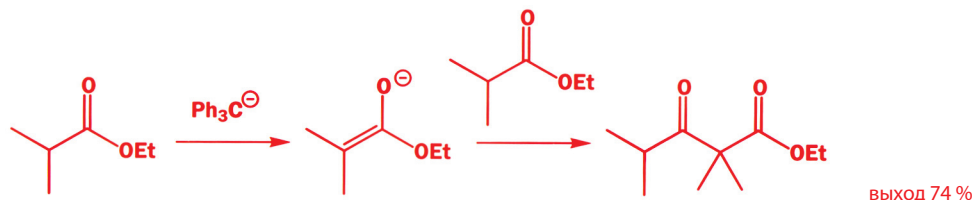
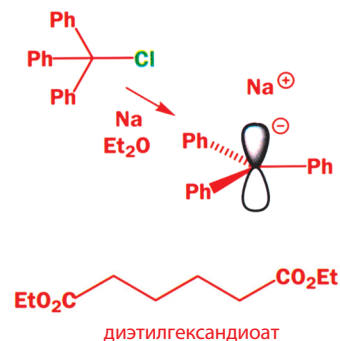
Если исходный сложный эфир имеет два заместителя при α-углеродном атоме (положение C-2 сложного эфира), то образование стабильного енолята продукта невозможно, так как в нем нет способных отщепляться водородных атомов.



Значение взаимного 1,3-расположения карбонильных групп мы обсудим в гл. 30.

Можно ожидать, что теперь все равновесия будут неблагоприятными и такая реакция не будет эффективно протекать при обычных равновесных концентрациях енолят-аниона (EtO^- в EtOH). Продукт возможно получить с приемлемым выходом, если использовать более сильное основание. Традиционно выбирают трифенилметилнатрий, который получают из Ph_3CCl и металлического натрия; он является высоко сопряженным карбанионом.

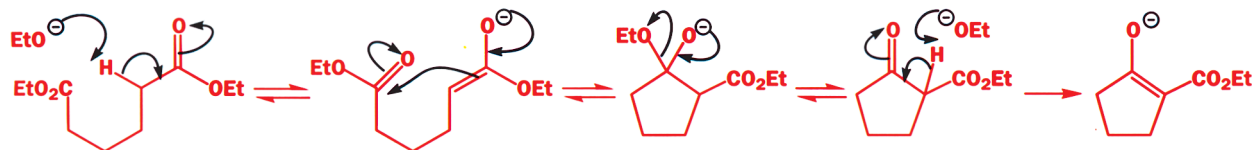
Трифенилметилный карбанион – достаточно сильное основание, чтобы полностью превратить сложный эфир в его енолят. В таком случае реакция енолята со второй молекулой сложного эфира дает кетозфир с высоким выходом.



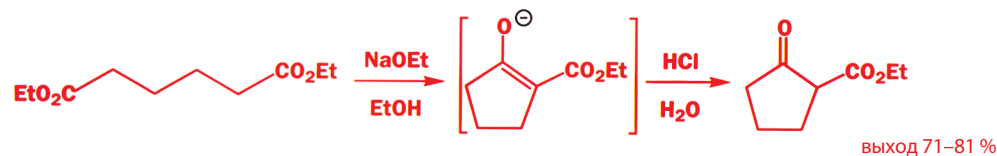
Внутримолекулярное ацилирование: реакция Дикмана

Внутримолекулярное ацилирование протекает очень хорошо в тех случаях, когда образуются пяти- или шестичленные циклы. Классическим примером может служить циклизация диэтилового эфира адипиновой кислоты (диэтилгександиоата) – исходного вещества для производства нейлона.

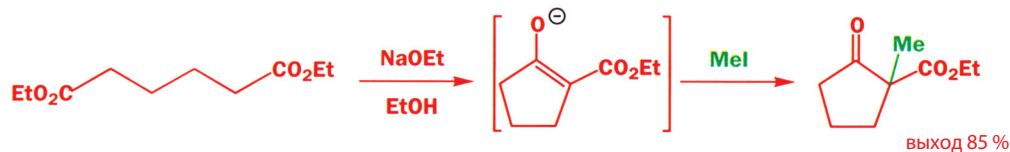
Неважно, какая из сложноэфирных групп образует енолят, так как они одинаковы. Циклизация приводит к образованию пятичленного цикла.



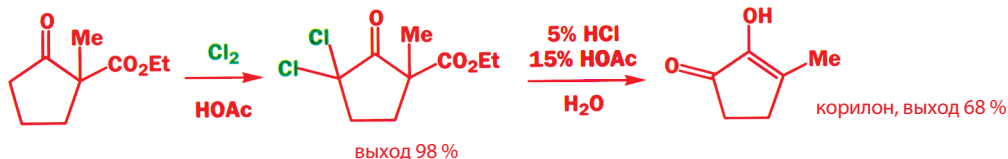
Как и в межмолекулярном варианте, продукт в условиях реакции существует в виде стабильного енолята, но при кислотной обработке образует в качестве конечного продукта кетозфир.



Мы можем одновременно доказать, что в условиях реакции действительно образуется енолят, и продемонстрировать практическую значимость процесса, улавливая енолят алкилгалогенидом до проведения кислотной обработки.



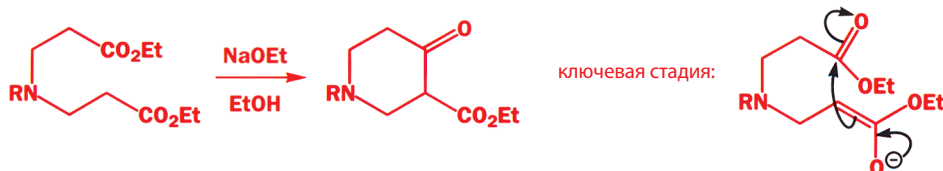
Эта последовательность используется для получения важного ароматизатора «корилон», который имеет, как утверждают, «приятный и сильный запах пряностей, кофе и карамели». Он находит широкое применение как вкусовая добавка. Приведенная ниже короткая последовательность реакций показывает процесс его производства.



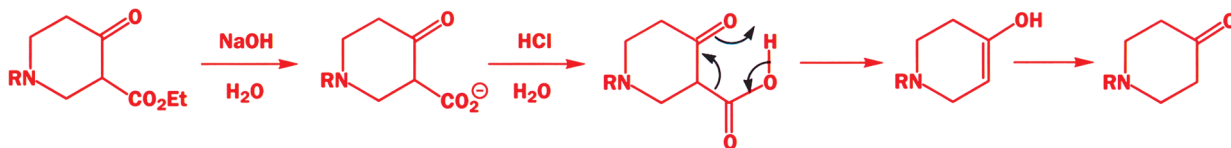
Внутримолекулярный вариант сложноэфирной конденсации Кляйзена иногда называют **реакцией Дикмана**. Он представляет великолепный способ получения гетероциклических кетонов (циклических кетонов с гетероатомом в составе цикла, очень важных в производстве лекарственных средств). Исходный диэфир можно получить двумя реакциями присоединения по Михаэлю к сопряженным сложным эфирам (см. гл. 10).



При обработке этого диэфира основанием в обычных равновесных условиях эффективно протекает внутримолекулярная реакция по обычному механизму. Обе сложноэфирные группы также идентичны, и, так как вы теперь уже знаете этот механизм, мы покажем только его ключевую стадию.



β -Кетозефиры легко можно гидролизовать и декарбоксилировать по методикам, описанным в гл. 26, с образованием симметричных циклических кетонов. Карбоксилат-анион достаточно устойчив, но свободную кислоту выделить нельзя, так как она легко теряет диоксид углерода и в качестве конечного продукта образуется енол.



Перекрестная сложноэфирная конденсация

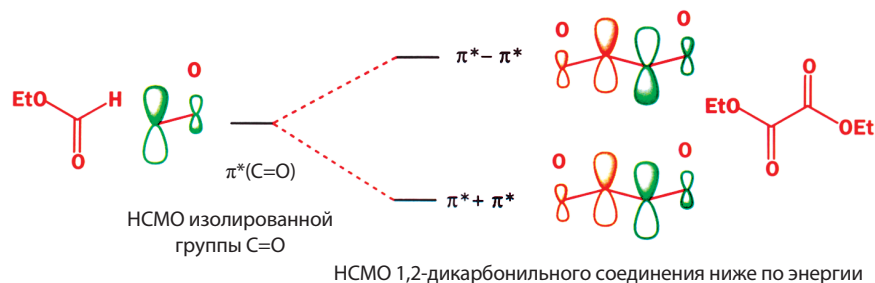
Большинство аргументов, используемых при обсуждении перекрестной альдольной реакции, также применимо и в случае перекрестной сложноэфирной конденсации (гл. 27). Вы должны быть совершенно уверены, какое из соединений действует как енольный компонент реакции конденсации, а какое – как ацилирующий компонент.

Реакционноспособные сложные эфиры, не способные к енолизации

Из эфиров этого класса наиболее важны четыре, показанные ниже. Они не могут вступать в реакцию в качестве енолов, и первые три более электрофильны, чем большинство сложных эфиров. Поэтому они должны ацилировать енолаты сложных эфиров быстрее, чем эти сложные эфиры енолизуются сами.



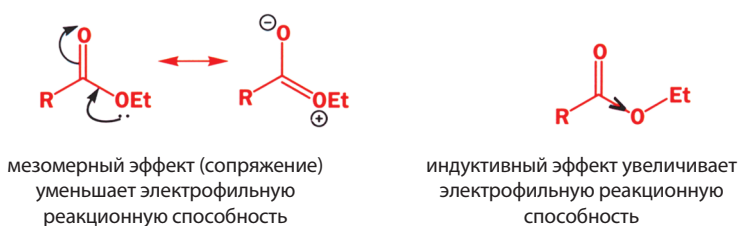
Эти четыре соединения расположены в порядке увеличения их реакционной способности по отношению к нуклеофилам: первый является наиболее электрофильным, а последний – наименее электрофильным. Оксалаты очень реакционноспособны, поскольку каждая карбонильная группа делает другую карбонильную группу более электрофильной. Молекулярная НСМО, представляющая сумму двух π^* -орбиталей, имеет более низкую энергию, чем каждая из двух орбиталей отдельных карбонильных групп.



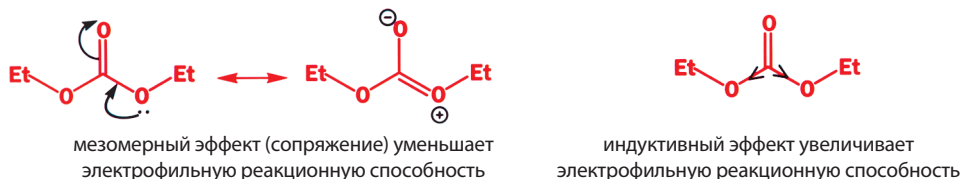
► σ -Сопряжение с соседними связями C–H повышает энергию НСМО большинства эфиров, так же как соседняя неподеленная пара атома азота повышает энергию НСМО амида, но в меньшей степени.

Хотя формиаты выглядят более похожими на альдегиды, чем на сложные эфиры, но на самом деле сложноэфирный характер их карбонильной группы преобладает. Атом водорода тем не менее делает их очень электрофильными из-за отсутствия σ -сопряжения (а также стерических препятствий), характерных для обычных сложных эфиров.

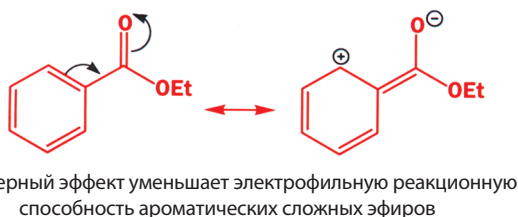
Карбонаты представляют особую синтетическую ценность, так как они позволяют вводить в енолаты группу CO_2R . На первый взгляд, может быть неочевидно, почему они более электрофильны, чем обычные сложные эфиры. Обычные эфиры (немного) менее электрофильны, чем кетоны, вследствие дезактивирующего положительного мезомерного эффекта атома кислорода, более важного, чем его отрицательный индуктивный эффект.



Но эти два сильных эффекта различаются незначительно. В карбонате при карбонильной группе находятся два атома кислорода. Оба в полной мере могут проявить индуктивный эффект, но неподеленные пары электронов стараются перекрыться с одной и той же π^* -орбиталью. Баланс изменяется – суммарный индуктивный эффект преобладает – и в результате карбонаты более электрофильны, чем другие сложные эфиры.



Наконец, сложные эфиры ароматических карбоновых кислот не способны к енолизации, но менее реакционноспособны, чем обычные эфиры, вследствие мезомерного эффекта ароматического кольца. Эти соединения тем не менее, как вы увидите дальше, используются в синтезе.

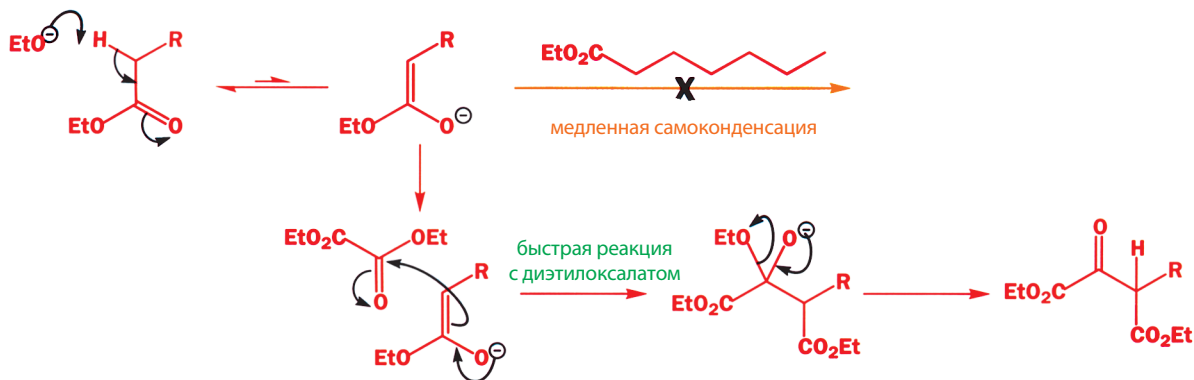


Перекрестная конденсация Кляйзена двух различных сложных эфиров

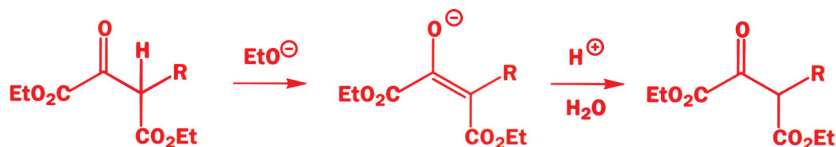
Теперь приведем несколько примеров перекрестной конденсации Кляйзена между обычным линейным эфиром и диэтилоксалатом, протекающей в равновесных условиях с использованием этилата в качестве основания.



В такой системе только обычный сложный эфир может образовать енолят, и этот енолят, присутствующий в низкой концентрации, предпочтительно реагирует с более электрофильным диэтилоксалатом в типичной реакции ацилирования по атому углерода.



Продукт реакции имеет кислотный атом водорода, так что он немедленно превращается в стабильный енолят, который при обработке водной кислотой протонируется с образованием трикарбонильного соединения.

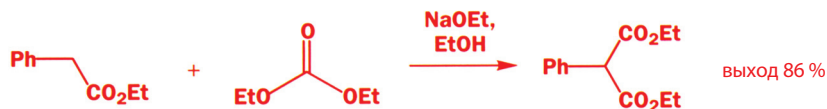
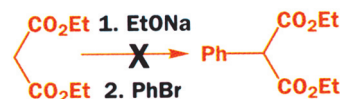


Это соединение было необходимо для синтеза мультиколановой кислоты, продукта метаболизма плесневых грибов рода *Penicillium*. Нетрудно видеть, какие атомы природного соединения входят в состав молекулы, которую мы только что получили в одну простую стадию.



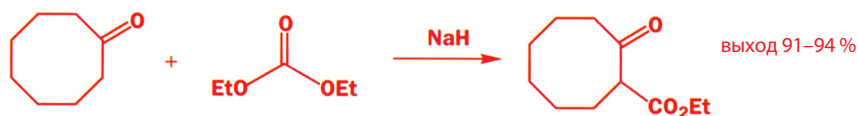
Другой важный пример — получение диэтилфенилмалоната. Это соединение нельзя получить «алкилированием» диэтилмалоната, так как арилгалогениды не вступают в реакции нуклеофильного замещения (гл. 23).

Перекрестная сложноэфирная конденсация Кляйзена между легко енолизируемым этилфенилацетатом и неенолизируемым, но электрофильным диэтилкарбонатом протекает в равновесных условиях очень легко.



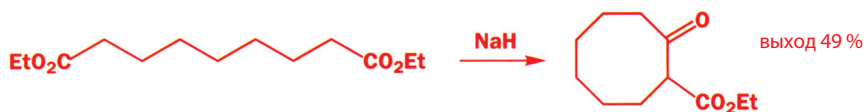
Конденсация Кляйзена кетона и сложного эфира

Конденсация Кляйзена всегда подразумевает участие сложного эфира как электрофильного компонента. Но в качестве енольных компонентов можно с успехом использовать енолаты других карбонильных соединений, например кетонов. В реакции с карбонатом к енолизации способен только кетон, а реакционноспособный карбонат более электрофилен, чем неенолизованная молекула кетона. Хорошим примером может служить приведенная ниже реакция с циклооктаном. Не важно, по какой стороне карбонильной группы будет енолизироваться карбонильное соединение, — оба этих положения одинаковы.

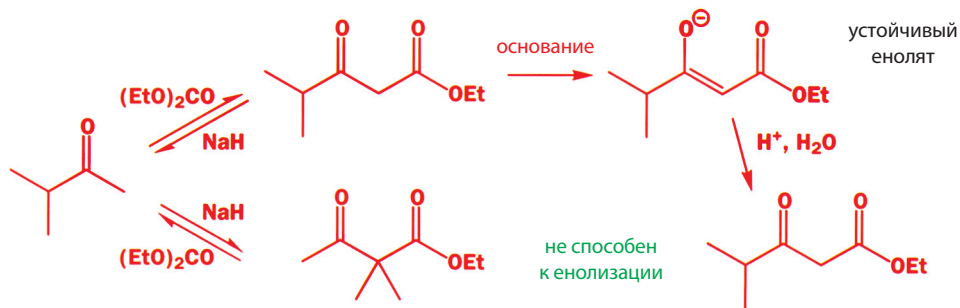


Альтернативным способом получения этого циклического дикарбонильного соединения является конденсация Дикмана, но в этом случае она может оказаться непригодной. Конденсация Дикмана хорошо протекает в случае образования пяти- или шестичленных циклов, приемлемо — для семичленных

циклов, но не очень хороша для получения восьмичленных циклов. Выход обычно составляет в точности половину того выхода, который получается в реакции между кетоном и карбонатом.



Несимметричные кетоны часто дают единственный продукт даже без использования специфических эквивалентов енолов, так как реакция обычно протекает по наименее замещенной стороне карбонильной группы. Ниже приведена другая последовательность реакций, в которой конечная енолизация является необратимой стадией. Здесь могут образоваться оба возможных продукта, но только один из них может быть енолизирован. В равновесных условиях этой реакции устойчив только один енолят, и все исходное вещество в конце концов превращается в показанный изомер.



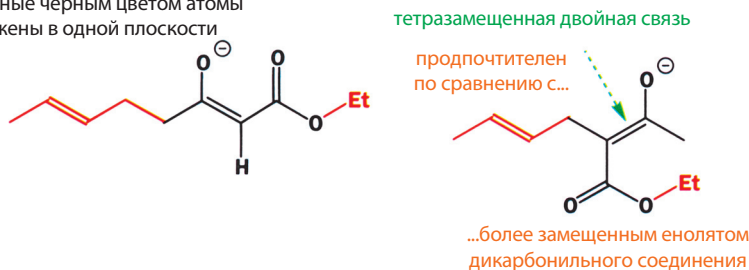
Несимметричные кетоны реагируют хорошо, если содержат с одной стороны группы $\text{C}=\text{O}$ метильную группу, а с другой – первичную алкильную цепь. Приведенный ниже пример реакции показывает, что, как и следовало ожидать, отдаленная двойная связь не влияет на протекание реакции.



Даже если могут образовываться оба енолята, то предпочтителен наименее замещенный енолят дикарбонильного соединения, поскольку в нем меньшие по размеру группы лежат в пространственно затрудненной плоскости тетразамещенной двойной связи.

Менее замещенный енолят дикарбонильного соединения

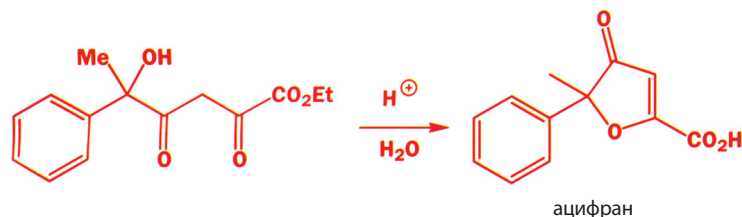
все показанные черным цветом атомы расположены в одной плоскости



Диэтилоксалат также селективно конденсируется с кетонами. В качестве примера рассмотрим синтез нового лекарственного препарата. Одним из способов лечения и предотвращения болезней сердца является уменьшение количества «плохих» липопротеинов в крови. Лекарственный препарат ацифран действует по такому механизму. Ключевая стадия его синтеза – катализируемая основанием реакция между диэтилоксалатом и метилкетон.

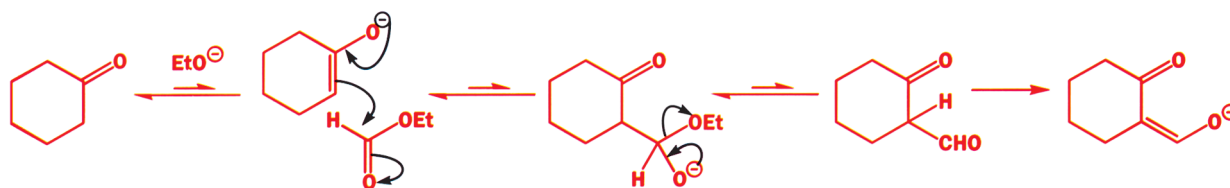


Отметим, что гидроксильная группа кетона не вступает во взаимодействие в ходе реакции. Нет сомнения, что первая молекула основания удаляет OH-протон, а вторая молекула основания образует енолят (единственный возможный енолят для обеих молекул). После этого следует быстрая стадия конденсации с высокоэлектрофильным диэтилоксалатом. Ацифран получается просто в результате кислотной обработки этого продукта.



■ Попробуйте написать механизм этой реакции циклизации.

Два другие неенолизируемых сложных эфира, как мы отмечали на с. 357 формальдегида эфиры муравьиной кислоты не создают никаких проблем при использовании – нет необходимости применять специальные методы, соответствующие реакции Манниха в альдольной конденсации. Ниже показано, что происходит в случае реакции с циклогексаноном.



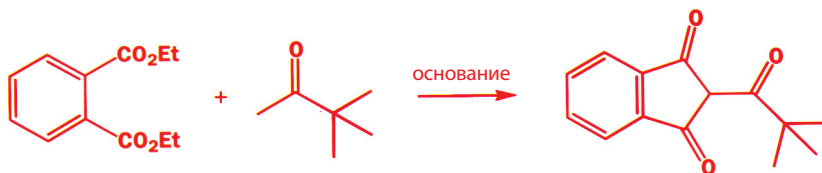
Полученный альдегид не подвергается нуклеофильной атаке, как это могло бы быть, поскольку в присутствии основания он немедленно енолизуется. В результате реакции образуется стабильный енол с внутримолекулярной водородной связью.



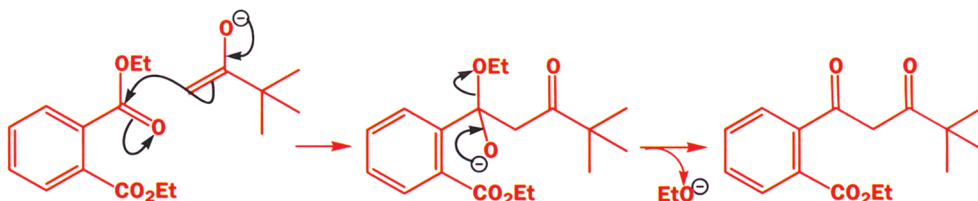
Сложные эфиры ароматических карбоновых кислот намного реже используются в таких реакциях, поскольку они значительно менее реакционноспособны, чем карбонаты или формиаты. Однако эта простая реакция протекает очень эффективно, предположительно потому, что кетон очень склонен к енолизации.



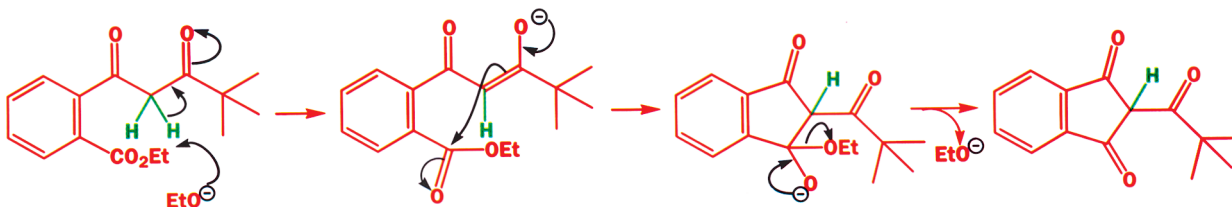
Более важным примером может служить синтез крысиного яда пивал. Енолизуемый кетон, блокированный с одной стороны третичной бутильной группой, реагирует с диэтилфталатом с образованием пятичленного циклического дикетона. В одной реакции происходит две сложноэфирные конденсации Кляйзена.



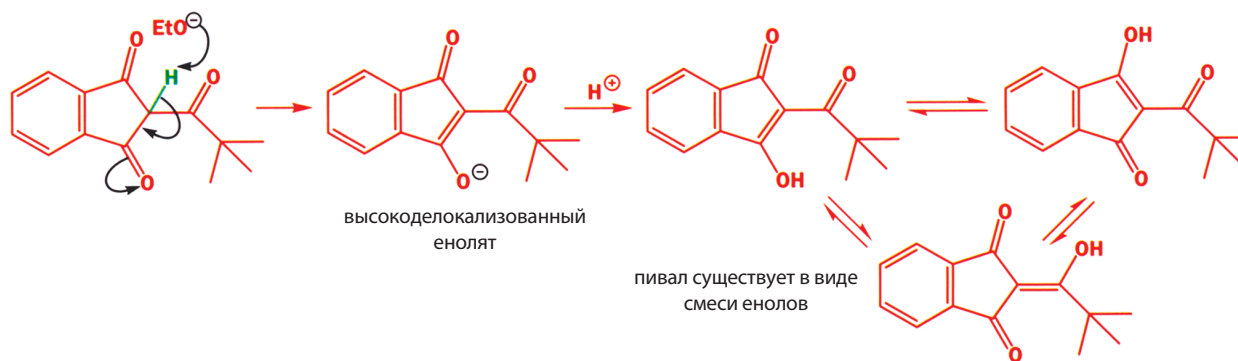
Образуется только один возможный енолят. Он атакует одну из двух ароматических сложноэфирных групп с образованием 1,3-дикетона в результате перекрестной конденсации Кляйзена.



Первая реакция, как обычно, происходит под действием этилат-иона. Затем образуется устойчивый енолят 1,3-дикетона, циклизирующийся далее в результате второй конденсации Кляйзена по второй сложноэфирной группе.



Продукт реакции имеет при атоме углерода между тремя карбонильными группами исключительно кислотный атом водорода, показанный зеленым цветом. В условиях реакции этот протон, конечно, будет отщепляться с образованием енолята. Образующийся после протонирования пивал существует в виде смеси енольных форм.

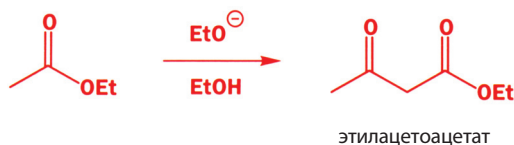


Выводы: получение кетоэфиров реакцией Кляйзена

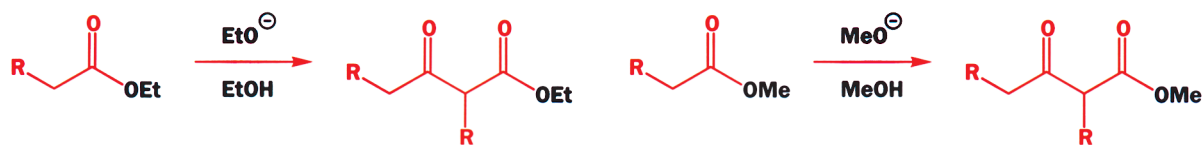
Суммируем теперь, какие кетоэфиры легко могут быть получены двумя обсуждавшимися выше методами, а именно:

- сложноэфирной конденсацией Кляйзена,
- ацилированием кетонов енолятами.

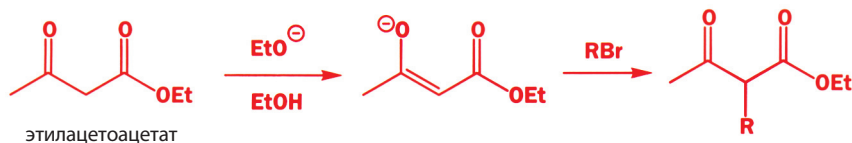
Этилацетоацетат (этил-3-оксобутаноат), конечно, можно получить самоконденсацией этилацетата.



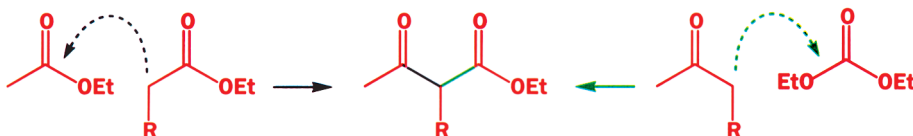
Этот сложный эфир имеется в продаже и дешев, но гомологи, доступные самоконденсацией других сложных эфиров, обычно получают в лаборатории. Какая группа входит в состав сложного эфира (OEt, OMe и т. п.) неважно, лишь бы в качестве основания использовался такой же алкоголь.



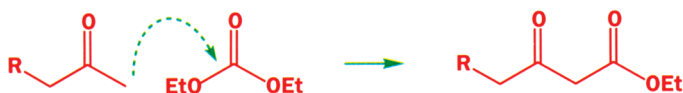
Соединения, содержащие только один заместитель (R), также легко получить. Если заместитель R находится при C-2, то лучше всего вводить его реакцией алкилирования незамещенного сложного эфира.



Попытки получить это соединение сложноэфирной конденсацией Кляйзена могли бы потребовать использования одного из подходов, показанных на схеме далее. Пунктирные изогнутые стрелки показывают общее направление требуемой конденсации, а цветные связи – это те связи, которые должны образоваться, если реакция будет протекать.



К сожалению, ни та, ни другая реакция не пойдет! Путь, показанный черным цветом, требует проведения селективной конденсации двух различных способных к енолизации сложных эфиров, в противном случае получится смесь продуктов. При простом алкилировании также необходим контроль селективности. Показанный зеленым цветом путь требует конденсации несимметричного кетона и диэтилкарбамата. Эта конденсация будет происходить легко, но не даст требуемого продукта. Как было показано на с. 359, в конденсации Кляйзена предпочтительно образуется менее замещенное дикарбонильное соединение, и конденсация протекает, как правило, по метильной группе кетона с образованием несимметричного кетоэфира иного строения.



• Получение β-кетоэфиров

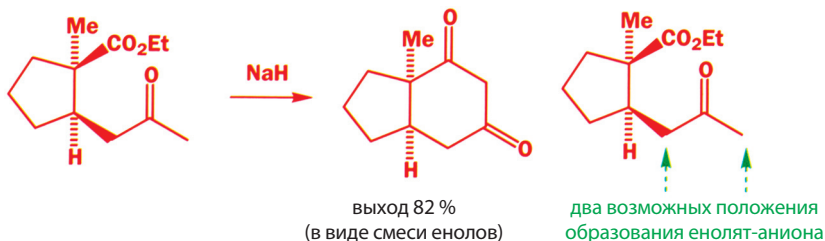
Комбинация методов самоконденсации, конденсации с диэтилкарбонатом и алкилирование кетоэфиров позволяет нам получить большинство требуемых β-кетоэфиров. Общие проблемы химии енолятов таковы.

- Будет ли енолизироваться именно то карбонильное соединение, которое необходимо?
- Если это кетон, то будет ли он енолизироваться по нужному положению?
- Будет ли енолят реагировать именно с тем из ацилирующих компонентов, с которым необходимо?

Если возникает какая-либо из этих проблем, попробуйте использовать реакцию алкилирования.

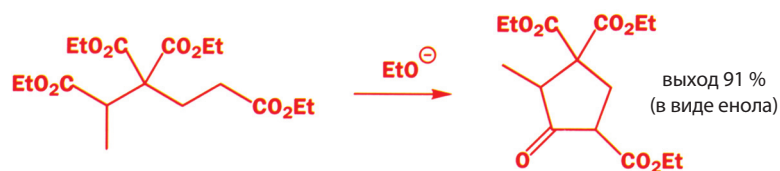
Внутримолекулярная сложноэфирная конденсация Кляйзена

Как и в случае внутримолекулярных реакций конденсации, можно не беспокоиться о направлении енолизации, если один из продуктов более устойчив, чем другой, например, если он содержит пяти- или шестичленный цикл (а не четырех- или восьмичленный), и реакция проводится в равновесных условиях. Два приведенных далее примера должны показать, что мы имеем в виду.

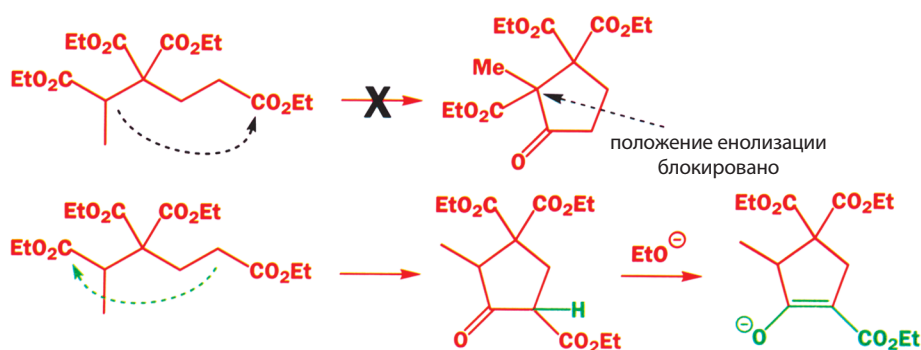


Позже в данной главе будет показано, как может быть проведена такая реакция.

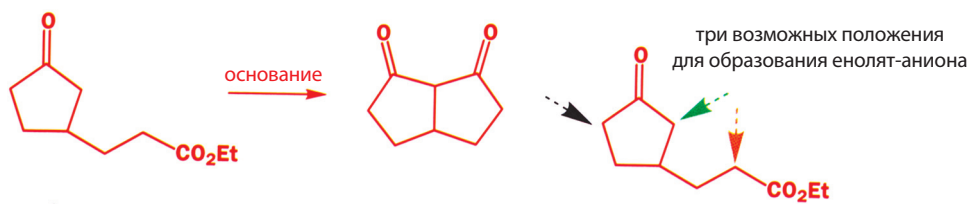
Хотя существует два возможных енолят-аниона, образование одного из них должно приводить к образованию четырехчленного цикла, и его можно не рассматривать. Только енолизация по метильной группе приводит к устойчивому шестичленному циклу.



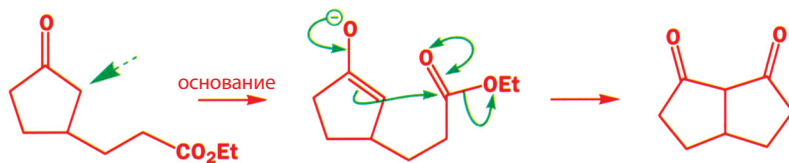
В этом случае к устойчивым пятичленным циклам могут приводить два возможных енолят-аниона, но один из продуктов в условиях реакции не может образовать стабильный енолят-анион, так что другой является предпочтительным.



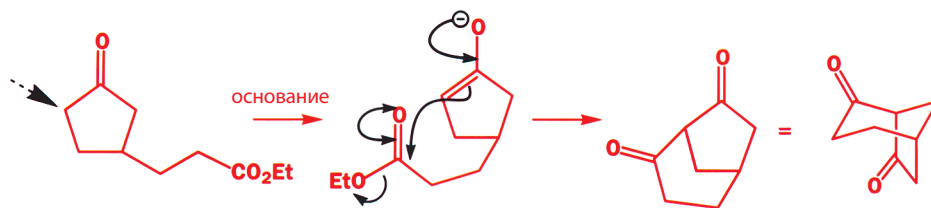
В приведенном ниже примере имеются три возможных положения для образования енолят-аниона, но также с высоким выходом образуется только один продукт.



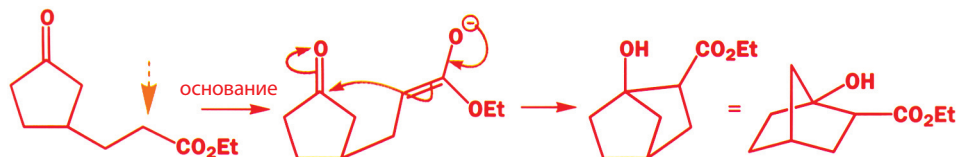
Если мы рассмотрим все три возможных енолят-аниона, то выбор между ними сделать легко. Прежде всего, реакция, которая происходит в действительности. Енолят-анион образуется из кетона в показанном зеленой стрелкой положении. Далее следует его ацилирование по атому углерода.



Мы могли бы получить енолят-анион, отщепляя протон с другой стороны кето-группы, и атаковать сложноэфирную группу, как в предыдущем случае (показано стрелками черного цвета). Продукт этой реакции – привлекательный бициклический дикетон, но он не образуется.

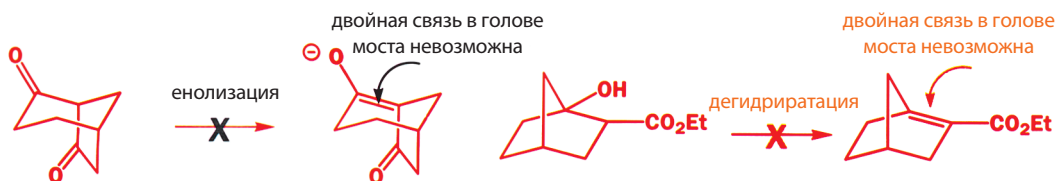


Третья циклизация (по положению, показанному стрелкой коричневого цвета) должна привести к образованию енолята сложного эфира и его атаке по кетогруппе. Это была бы альдольная реакция, а не реакция Кляйзена.

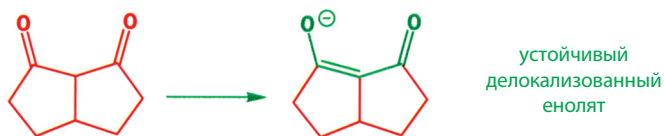


■ Бициклические соединения и двойные связи в голове моста мы обсуждали в гл. 19.

Эта реакция приводила бы к другому бициклическому соединению, но и оно не образуется. Выбор можно сделать, если сравнить, что может происходить с тремя возможными продуктами в условиях реакции. Альдольный продукт не может дегидратироваться, и продукт реакции Кляйзена, образование которого показано стрелкой черного цвета, также не может образовать стабильный енолят, поскольку оба должны бы были иметь двойную связь в голове моста, что невозможно.

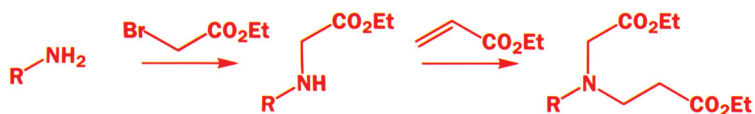


Продукт реакции Кляйзена, образование которого показано стрелкой зеленого цвета, представляет собой конденсированное, а не мостиковое бициклическое соединение. Оно легко образует устойчивый енолят-анион.

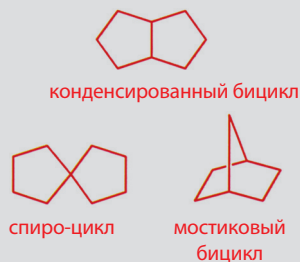


Симметрия в межмолекулярной перекрестной реакции Кляйзена

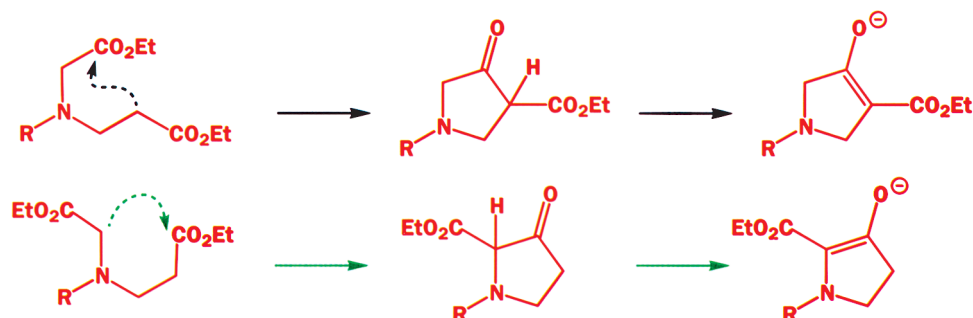
Если за циклизацией следует декарбоксилирование, то можно использовать остроумную последовательность реакций. Если ввести амин в S_N2 -реакцию с α -галогенозамещенным сложным эфиром, а затем провести сопряженное присоединение к ненасыщенному эфиру, то получается субстрат для сложной эфирной циклизации по Кляйзену.



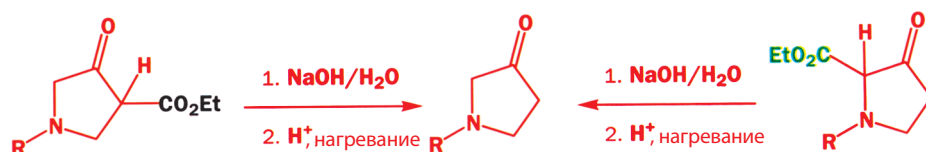
■ Вспомните (с. 84) различие между конденсированными соединениями (одна общая связь), спиро-соединениями (один общий атом) и мостиковыми соединениями (циклы, соединенные двумя атомами, не являющимися соседними). В каждом из этих трех примеров молекула содержит два пятичленных цикла.



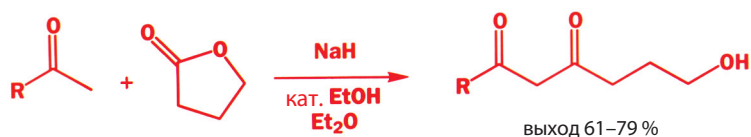
Этот диэфир несимметричен, так что циклизация, вероятно, приведет к двум различным кетоэфирам. Оба могут давать стабильные еноляты, и поэтому оба действительно образуются. Казалось бы, что недостаток этой реакции – образование смеси продуктов.



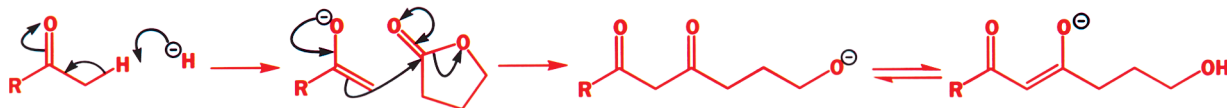
Однако хитрость заключается в том, что относительное положение кетогруппы и атома азота в пятичленном цикле одинаково для обоих продуктов. Они отличаются только положением группы CO_2Et . При гидролизе и декарбоксилировании двух различных продуктов они образуют один и тот же аминокетон!



Поэтому в данном случае можно провести перекрестную конденсацию между двумя различными енолизируемыми молекулами в равновесных условиях. Замечательным примером служит катализируемая основанием реакция между метилкетонами и лактонами. В присутствии гидрида натрия – сильного основания, которое может превратить полностью оба исходных вещества в их енолят-анионы, – с высоким выходом можно получить продукты атаки енолята кетона на электрофильный лактон.



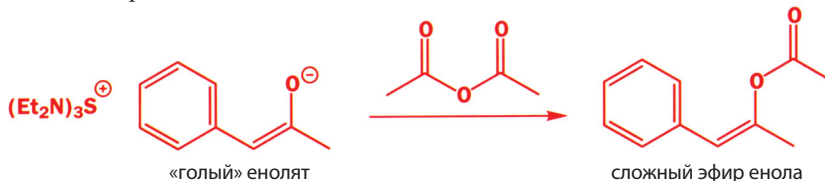
В кинетических условиях должно протекать образование енолята по метильной группе кетона и последующее ацилирование лактона. Лактоны несколько более электрофильны, чем нециклические эфиры. Заметьте, что устойчивый енолят образуется при внутримолекулярном переносе протона в первоначально образовавшемся продукте.



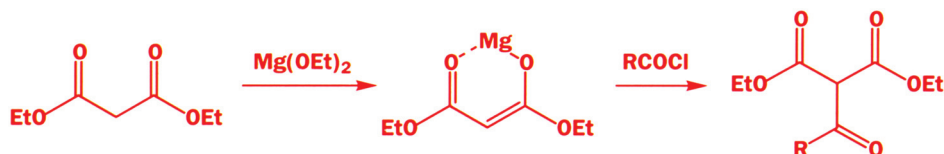
Селективность всех этих реакций определялась самопроизвольным поведением молекул. Теперь пришло время рассмотреть другие реакции, которые нельзя провести таким способом, т. е. реакции, в которых мы должны «принудить» молекулы реагировать нужным образом путем использования синтетических эквивалентов енолов.

Направленное С-ацилирование енолов и енолятов

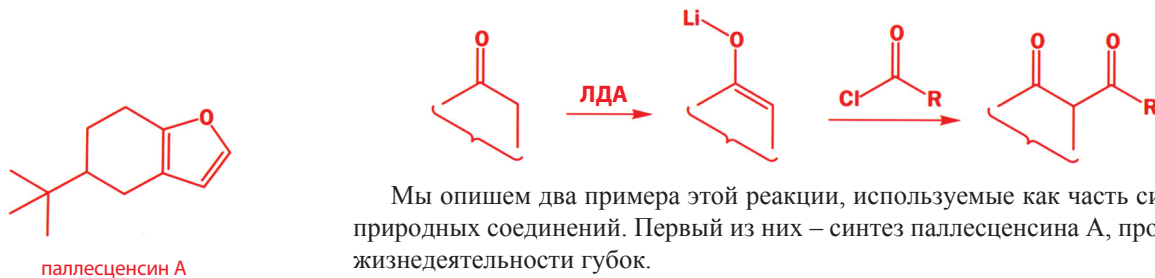
Существует опасность, что ацилирование будет протекать по атому кислорода, а не углерода. В исключительных случаях «голые» еноляты (имеющие в своем составе катион, совершенно не склонный к координации) можно проацилировать исключительно по кислороду с использованием ангидридов или ацилхлоридов.



Еноляты щелочных металлов (Li, Na или K) также склонны ацилироваться по атому кислорода под действием ацилхлоридов. Если желательно С-ацилирование, то часто используют магниевые еноляты, особенно в случае 1,3-дикарбонильных соединений. Атом магния прочно связывается с обоими атомами кислорода, уменьшая их эффективный отрицательный заряд.

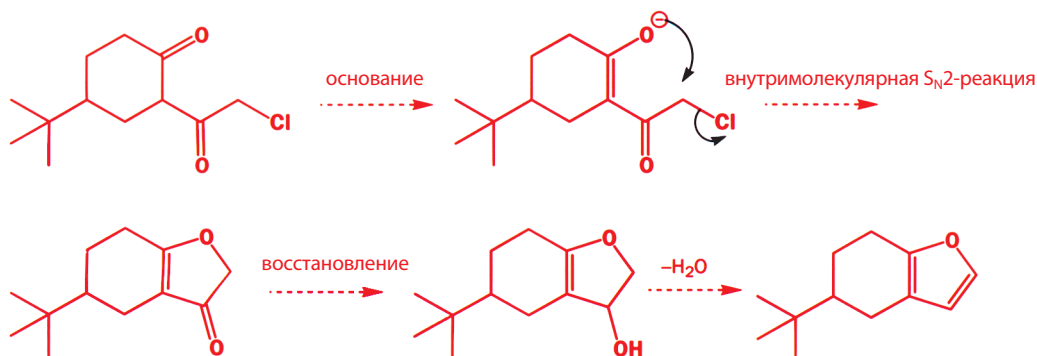


Гидролиз и декарбоксилирование по обычной методике ведут к образованию кетозфиров или кетокислот. Из других металлов, обычно используемых для образования енолятов, лучшие результаты в С-алкилировании дает литий, подобно магнию, образующий прочную связь Li–O. Простой литиевый енолят можно проацилировать енолизируемым ацилхлоридом.

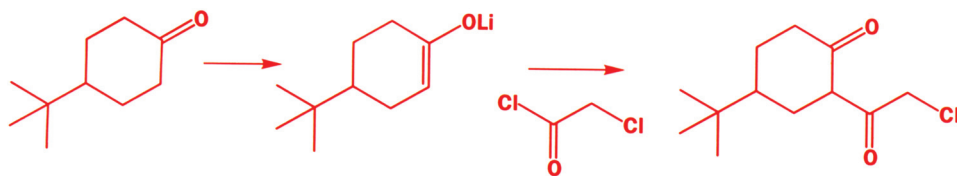


Мы опишем два примера этой реакции, используемые как часть синтеза природных соединений. Первый из них – синтез паллесценсина А, продукта жизнедеятельности губок.

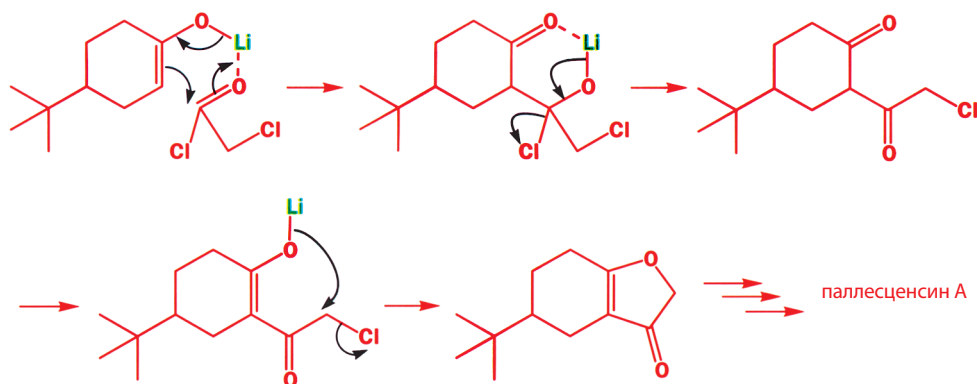
Это достаточно простое соединение, и химики из Милана предположили, что его можно получить из показанного ниже хлордикетона алкилированием енолята и последующим восстановлением и дегидратацией полученного кетона.



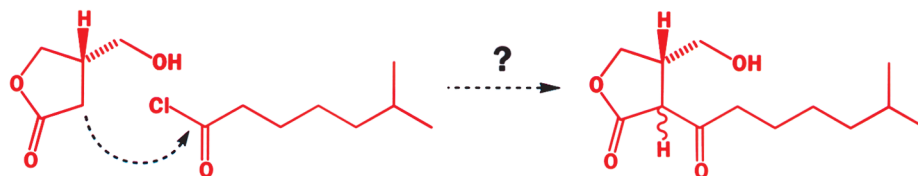
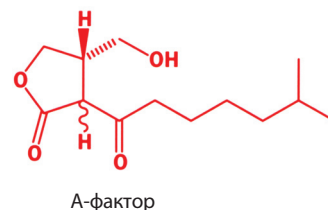
Чтобы проверить это предположение, необходимо было получить хлордикетон. Для этого была выбрана реакция литиевого енолята 4-*трет*-бутилциклогексанона с необходимым ацилхлоридом.



Эта реакция протекала успешно, и оставшаяся часть синтеза паллесценсина А первоначально была осуществлена так, как показано ниже на схеме. Интересна ключевая стадия, представляющая собой ацилирование литиевого енолята, поскольку вместо него могло бы происходить алкилирование. В этой реакции ацилхлорид более электрофилен, чем алкилхлорид, хотя на следующей стадии протекает алкилирование. Отметим, что атом лития в ходе реакции удерживает молекулы вместе.

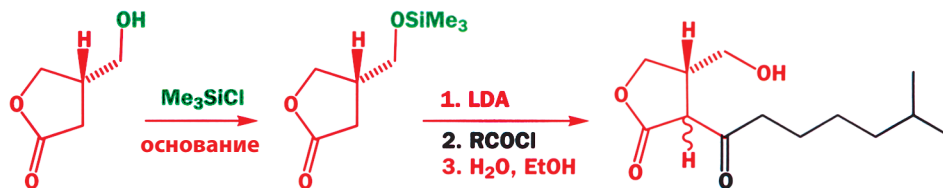


Второй пример относится к области химии микроорганизмов. Антибиотик стрептомицин образуется в процессе жизнедеятельности микроорганизмов *Streptomyces griseus*. Установлено, что другое соединение, называемое А-фактором, стимулирует микроорганизмы к производству стрептомицина. Синтетический А-фактор можно использовать для того, чтобы заставить микроорганизмы начать синтез антибиотика.

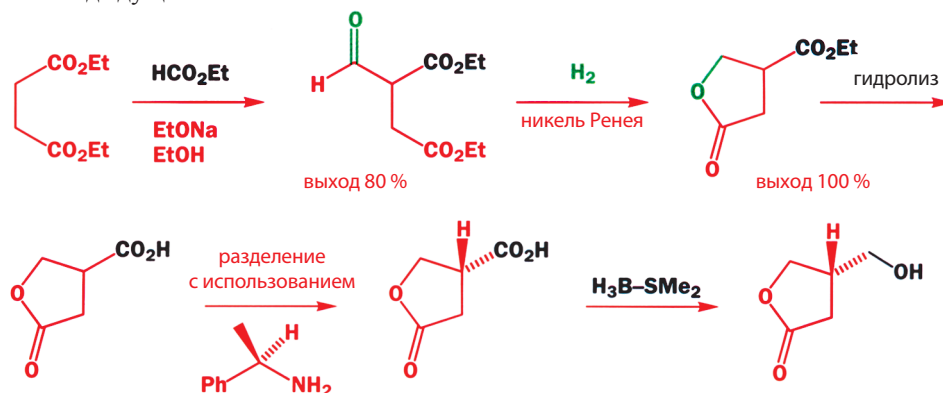


А-Фактор – оптически активное соединение, но отметим, что конфигурация одного из асимметрических центров не указана в его структуре (H, присоединенный к атому углерода волнистой линией). Это сделано потому, что молекула представляет собой 1,3-дикарбонильное соединение, и, следовательно, находится в равновесии с устойчивой енольной форме, которая имеет в этой точке тригональный центр. Очевидной заключительной стадией синтеза является ацилирование енолята лактона ацилхлоридом.

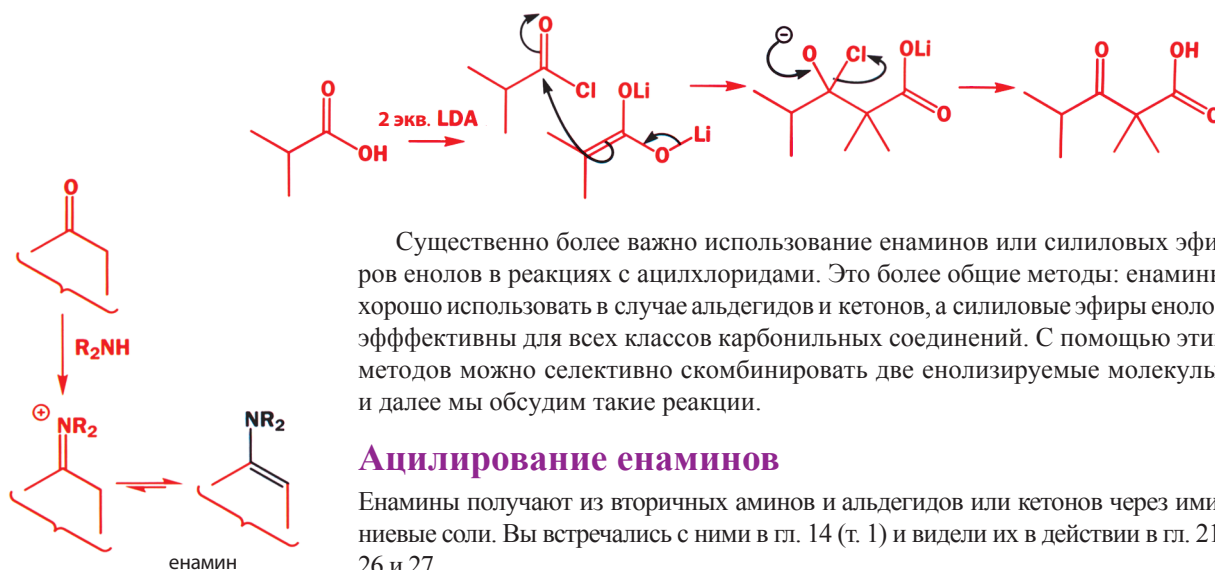
На этой стадии в составе лактона нельзя иметь свободную OH-группу, так как ацилхлорид будет, конечно, реагировать и по ней тоже. На практике OH-группа была защищена путем образования силилового эфира (гл. 24), а затем в реакции ацилирования использовался литиевый енолят. Удаление силильной защиты проводят обработкой водным этанолом.



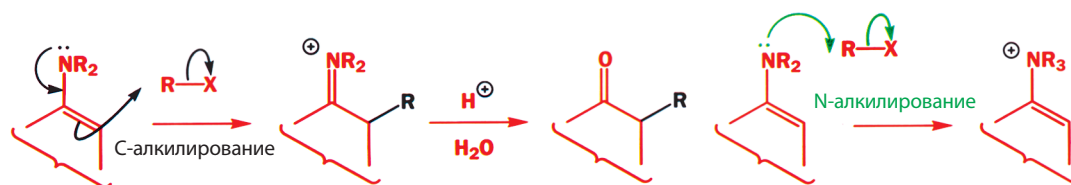
Получение исходного соединения заслуживает отдельного рассмотрения, поскольку оно тоже включает перекрестную конденсацию двух сложных эфиров. Здесь она приведена полностью. Вы встречали все эти реакции в предыдущих главах этой книги.



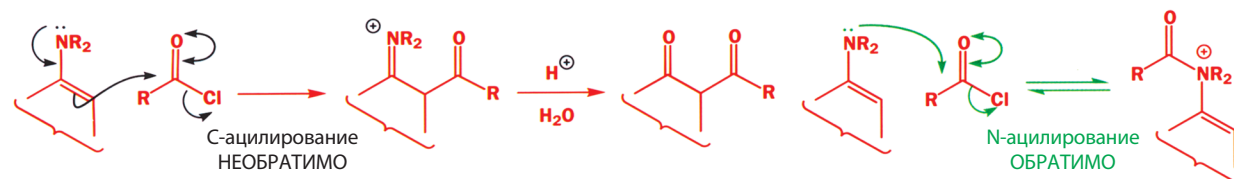
Даже дилитиевые производные карбоновых кислот, получающиеся при обработке карбоновой кислоты двумя молекулами LDA, могут успешно реагировать с ацилхлоридами. В этих реакциях нет необходимости удалять протон между двумя карбонильными группами продукта, так как реакция протекает с участием сильного нуклеофила и сильного электрофила и является кинетически контролируемой.



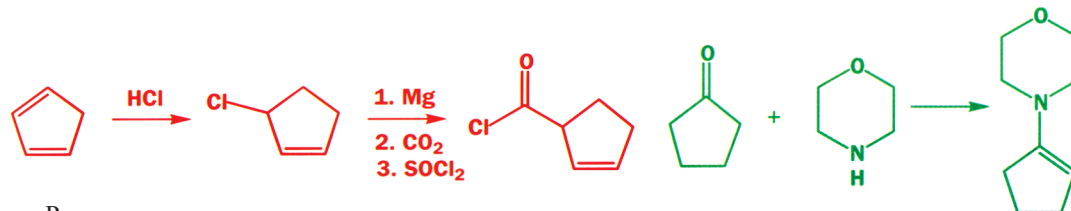
В гл. 26 мы говорили, что C-алкилирование удовлетворительно протекает при использовании реакционноспособных алкилгалогенидов и α -галогензамещенных карбонильных соединений, однако нежелательное N-алкилирование часто является конкурирующей реакцией в случае простых алкилгалогенидов.



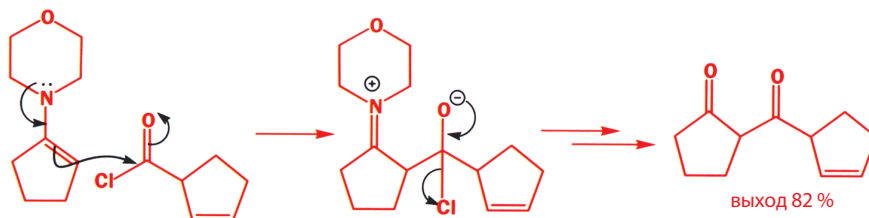
Ацилирование действием ацилхлоридов могло бы протекать по тем же двум направлениям, но с одним большим отличием. Продуктом N-ацилирования будет неустойчивая соль, и N-ацилирование обратимо. Ацилирование же по атому углерода необратимо. По этой причине енамины в конце концов ацилируются исключительно по углероду.



Швейцарский химик Оппольцер использовал именно такую реакцию. Он впервые получил ацилхлорид из циклопентадиена и енамин из циклопентанона и вторичного амина морфолина.



Реакция енамина с ацилхлоридом протекает как ацилирование исключительно по углероду (с выходом 82 %) и в конце концов позволяет успешно синтезировать природное соединение лонгифолен.

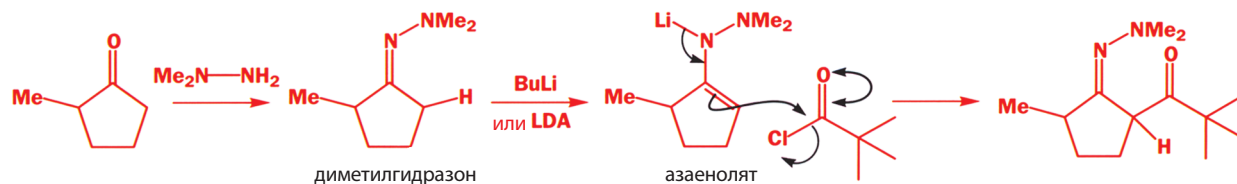


Морфолин часто используется для получения енаминов (см. с. 285).

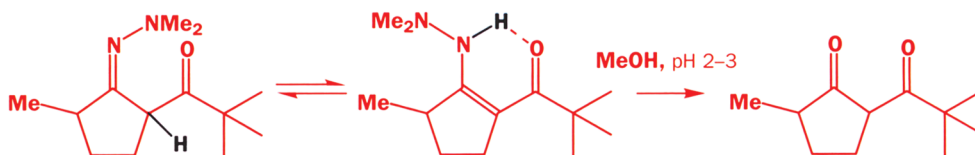
Этот синтез мы еще раз рассмотрим в гл. 35 (т. 3) при обсуждении [2+2]-циклоприсоединения

Азаеноляты также реагируют с ацилхлоридами исключительно по атому углерода. Хорошими примерами могут служить диметилгидразоны кетонов. Если кетон несимметричен, то азаенолят образуется с менее замещенной стороны, даже когда различие между двумя возможными положениями енолизации – это всего лишь различие между первичным и вторичным атомами углерода. Лучший из описанных выше результатов в селективном ацилировании достигался только для метильной группы по сравнению с более высоко замещенным атомом углерода.

Гидразоны, как объяснялось в гл. 14 (т. 1, с. 480), намного менее электрофильны, чем кетоны. В качестве основания может быть использован даже BuLi: он не атакует связь C=N.



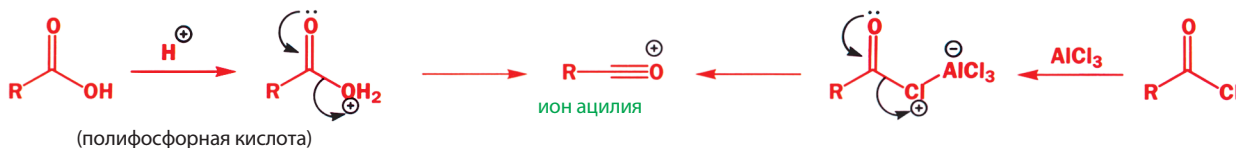
Вы не удивитесь, узнав, что промежуточно образующийся продукт таутомеризуется в ациленамин, стабилизированный внутренней водородной связью. Дикетонный продукт выделяют после мягкой кислотной обработки. Проведение реакции может показаться сложным: добавление последовательно Me_2NNH_2 , основания, ацилхлорида и подкисленного метанола. Но все происходит в одном реакционном сосуде, и продукт реакции – 1,3-дикетон – образуется с великолепным выходом (в данном случае суммарно 83 %).



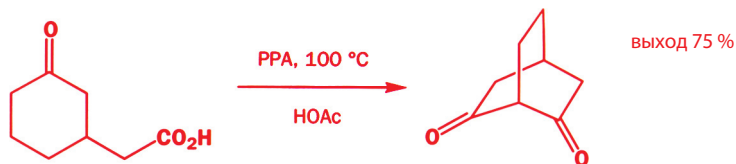
выход 83 % в расчете на исходный кетон

Ацилирование енолов в кислой среде

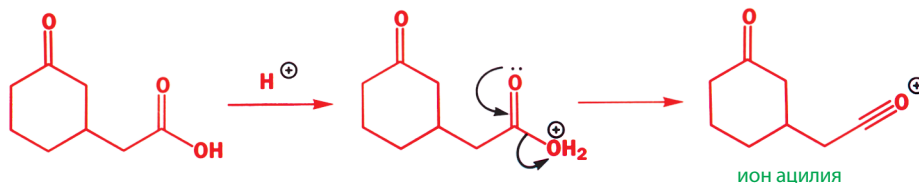
В сильнокислой безводной среде карбоновые кислоты дегидратируются, давая ион ацилия, который образуется в качестве интермедиата в реакции Фриделя–Крафтса (гл. 22).



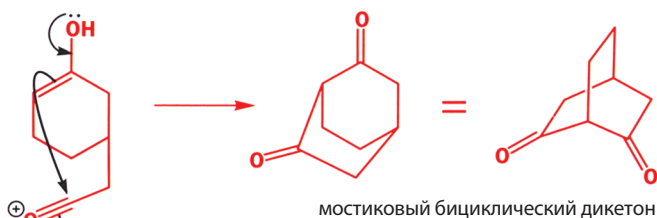
При наличии в составе молекулы другой способной енолизоваться карбонильной группы может протекать циклизация с образованием нового 1,3-дикарбонильного соединения. Эту реакцию часто проводят с использованием полифосфорной кислоты (PPA – частично дегидратированная и полимеризованная H_3PO_4) в уксусной кислоте в качестве растворителя.



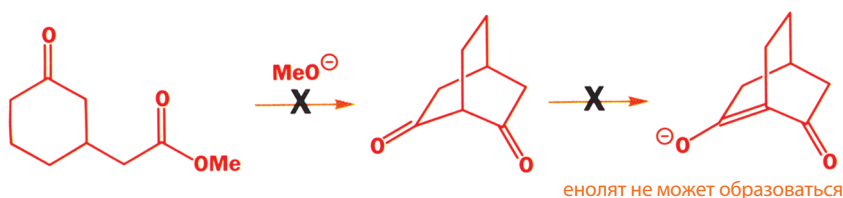
Первая стадия – образование ацилиевого иона, который циклизуется с одной или двумя возможными енольными формами кетона.



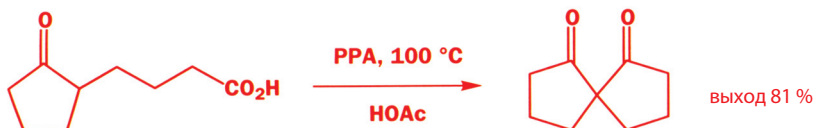
Хотя циклизация выглядит затруднительной, поскольку продукт представляет собой мостиковый бициклический кетон, альтернативный путь должен был бы приводить к напряженному четырехчленному циклу, и такая реакция не идет.



Эта циклизация особенно интересна, так как соответствующая катализируемая основанием реакция кетозфира не протекает, поскольку не может образоваться устойчивый енолят, — он должен был бы содержать невозможную двойную связь в голове моста.



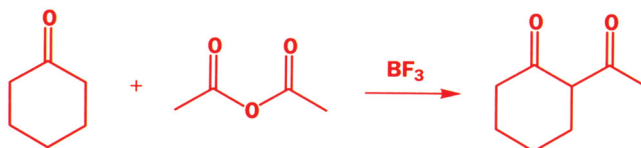
Очевидно, в этой катализируемой кислотой циклизации кетокислот нет необходимости получать стабильный сопряженный енол, и реакция может быть использована даже для получения 1,3-дикетонов, не имеющих водородных атомов между двумя карбонильными группами.



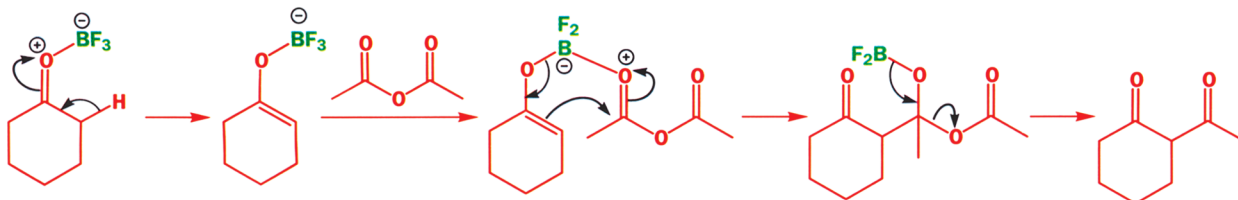
Здесь спиробициклический дикетон (имеющий один общий атом С для двух циклов) предпочтителен по сравнению с другим возможным мостиковым бициклическим соединением, поскольку оба его цикла являются пятичленными.

Катализируемое кислотами Льюиса ацилирование енолов

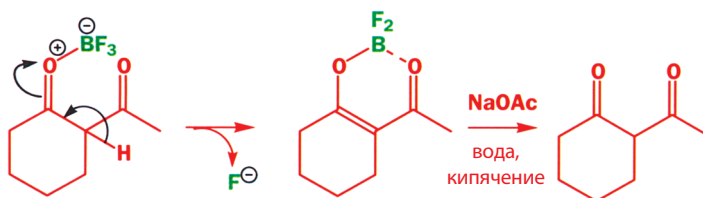
Ацилирование енолов кетонов ангидридами катализируют кислоты Льюиса, например BF_3 . Этот процесс напомнит вам ацилирование по Фриделю–Крафтсу, но лучшей аналогией, возможно, является альдольная реакция, где металл, например литий, удерживает реагенты вместе, и реакция может протекать через промежуточное образование шестичленного цикла.



Механизм, очевидно, включает атаку енола (или «борного енолята») кетона на ангидрид, катализируемую кислотой Льюиса. Возможно, BF_3 или BF_2 -группа (фторид-ион может легко присоединяться к бору и отщепляться от него) удерживает реагенты вместе, во многом подобно литию в альдольной реакции (с. 318).

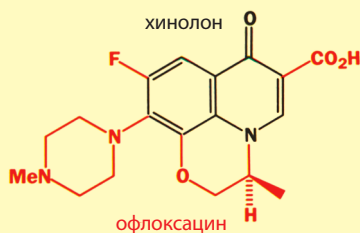


В условиях реакции продукт образуется в виде устойчивого борного енолята, который для получения кетона необходимо разложить обработкой кипящим водным раствором ацетата натрия.

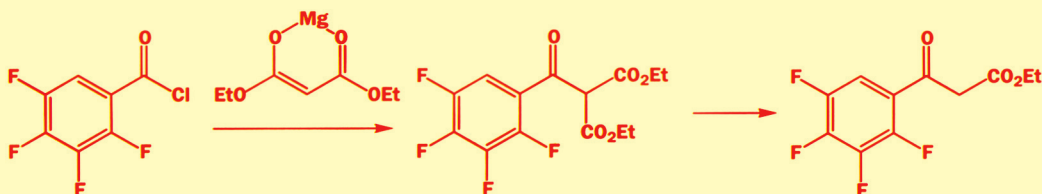


Получение современного антибиотика офлоксацина

Так как устойчивость вирусов к обычным антибиотикам типа пенициллина увеличивается, становится все более важным исследовать не только новые антибиотики, но новые классы антибиотиков, имеющих совершенно иную структуру. Офлоксацин является представителем одного из таких классов – дихиноновых антибиотиков.



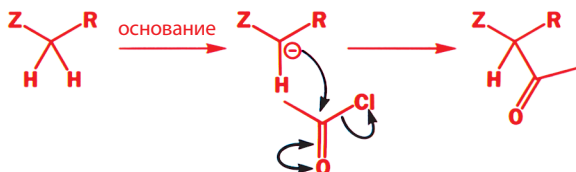
Типичные представители этого класса содержат в качестве заместителей в бензольном цикле аминную группу и атом фтора, как и офлоксацин. Получение офлоксацина начинают с двух реакций ацилирования енолята. Первая – ацилирование магниевого производного диэтилмалоната. Атом магния предотвращает О-ацилирование действием ацилхлорида, а ненужную сложноэфирную группу удаляют декарбоксилированием (с. 292).



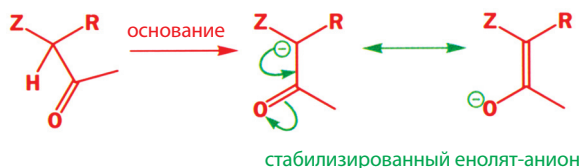
Последующие стадии этого синтеза офлоксацина обсуждались в гл. 23.

Ацилирование по нуклеофильному атому углерода (другие методы, кроме использования енолов и енолятов)

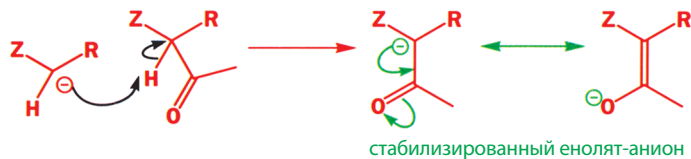
Теперь осталось обсудить ацилирование по атому углерода еще с одной точки зрения. Легче всего представить себе такое ацилирование, если мы изобразим некоторую функциональную группу Z, способную стабилизировать карбанион, и ацилирование этого карбаниона ацилхлоридом, как показано на схеме



При изучении всех процессов мы рассматривали, что могло бы происходить с продуктом в условиях реакции. Полученный в данной реакции продукт также может образовать анион, причем очень устойчивый анион, стабилизированный не только группой Z, но и образованием енолята.



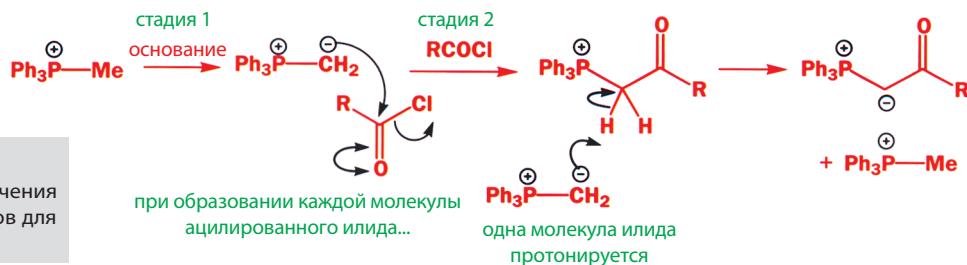
Поскольку такой анион *более устойчив* (менее основен), чем исходный анион, то, если в реакционной смеси существует равновесие между двумя карбанионами, первоначальный карбанион будет достаточно основен, чтобы действовать как основание и отщеплять протон от продукта.



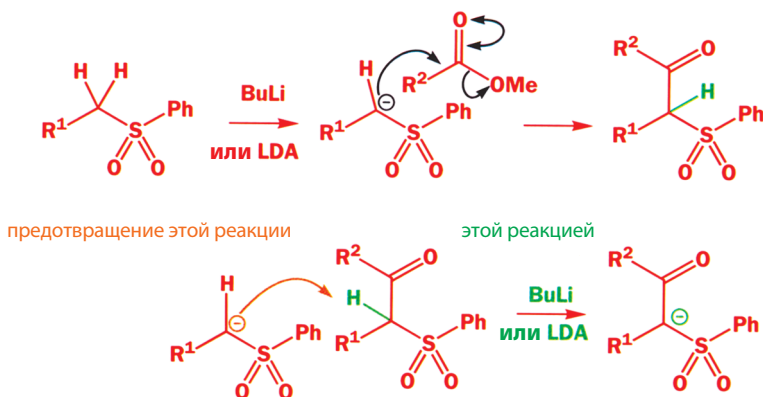
Таким образом, исходный анион протонируется, а не ацилируется. Эта побочная реакция должна уменьшать максимальный возможный выход в реакции ацилирования до 50 %: половина исходного соединения образует продукт ацилирования, тогда как другая половина просто *депротонирует* продукт. Как этого избежать?

В большинстве реакций, описанных в данной главе, мы использовали в качестве нуклеофилов еноляты и работали в равновесных условиях, используя в качестве основания алкоголяты. Поскольку основание (алкоголят) постоянно присутствует в реакционной смеси, енолят не образуется путем депротонирования продукта, или, если это происходит, то он может быть снова депротонирован алкоголят-анионом. Но данная проблема возникает, например, в реакциях ацилирования простых илидов фосфора. В приведенной далее реакции для получения хорошего выхода продукта нужно использовать два эквивалента илида. Здесь это не создает проблему, поскольку илид дешев и доступен.

■ Это хороший способ получения стабилизированных илидов для реакции Виттинга, см. с. 466



Если реагенты слишком дороги, другим возможным решением является использование двух молекул основания на каждую образующуюся молекулу соединения. При этом обычно используют сильные основания, способные отщепить протон от продукта. Хорошим примером может служить ацилирование сульфонов сложными эфирами.



Продукт реакции содержит более кислотный атом водорода (показанный зеленым), чем какие-либо атомы водорода исходного соединения, так что он должен был бы протонировать исходный анион. Использование двух эквивалентов основания предотвращает этот процесс.

Таким способом с хорошими выходами можно получать кетосульфоны, даже если оба компонента представляют собой алифатические соединения, имеющие кислотные атомы водорода.



Как образуются в Природе жирные кислоты

Жирные кислоты бывают или насыщенными, или ненасыщенными. Поступление в организм слишком большого количества насыщенных жирных кислот нежелательно, так как они отлагаются на стенках артерий. В то же время некоторые ненасыщенные жирные кислоты, как предполагают, напротив, полезны для организма. В живых организмах содержатся сотни жирных кислот, но большинство имеет одну особенность – они содержат четное число атомов углерода. Далее приведены две наиболее распространенные жирные кислоты.



пальмитиновая кислота
(насыщенная жирная кислота)

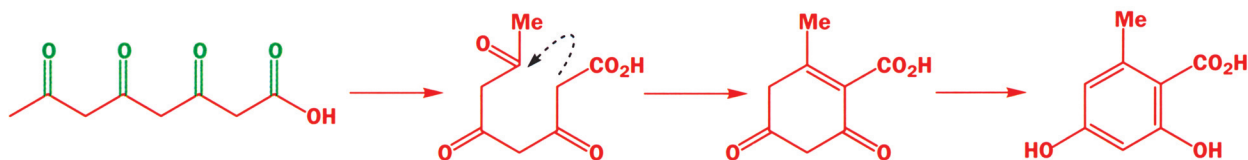


элаидиновая кислота
(мононенасыщенная)

Они содержат четное число атомов углерода, поскольку образуются в живых организмах реакцией типа сложноэфирной конденсации Кляйзена производных уксусной кислоты. На одной из стадий биосинтеза пальмитиновой кислоты при каждом атоме, помеченном на схеме кругом зеленого цвета, имелась карбонильная группа.



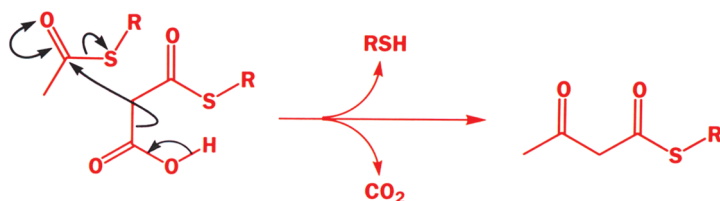
Природа побеспокоилась удалить все эти карбонильные группы. Так почему первоначально они присутствовали в этих положениях? Это происходило потому, что такие длинные цепи намного легче собирать сложноэфирной конденсацией Кляйзена, чем альтернативными реакциями, например алкилированием. Другие природные соединения этой группы содержат более очевидные следы первоначального присутствия карбонильных групп. Орселлиновая кислота, например, легко получается прямой циклизацией этого тетракарбонильного предшественника в результате альдольной конденсации.



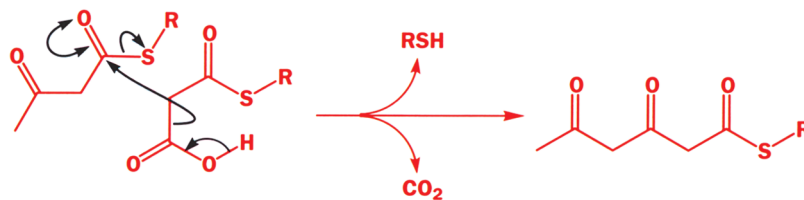
орселлиновая кислота

Напряженная линейная трикетокислота сворачивается сама собой в кольцо и циклизуется в простой альдольной реакции. Енолизация двух оставшихся кетогрупп приводит к образованию бензольного цикла. Как же Природа собирает эти цепи в первую очередь?

Реакции сложных эфиров тиолов отличаются от реакций обычных сложных эфиров. Этерифицирующей группой является тиол, называемый коферментом А, и мы представим этот фрагмент молекулы как R (полную его структуру см. в т. 3 на с. 610). Сначала происходит реакция между монотиоэфиром малоновой кислоты и ацетатным тиоэфиром кофермента А. Посмотрите на механизм этой реакции, и вы увидите, как он похож на механизм сложноэфирной конденсации Кляйзена.



Основное различие состоит в том, что здесь нет отдельной стадии образования енола или енолята. Вместо этого при протекании ацилирования от малоната отщепляется CO_2 . С точки зрения Природы это лучше, так как намного легче отщепить протон от карбоновой кислоты, чем от CH_2 -группы. Реакция объединяет два C_2 -фрагмента, и этот процесс может повторяться столько раз, сколько необходимо.



Поскольку на каждом втором атоме углерода растущей цепи находится кетогруппа, такие соединения называют **поликетидами**. Для получения насыщенной жирной кислоты необходимо селективно восстановить кетогруппы до гидроксильных, элиминировать воду и восстановить сопряженные двойные связи. Все эти стадии имеют простые химические аналогии.



Существует невероятное разнообразие поликетидов со всеми этими группами, присутствующими в цепи в различных стадиях восстановления. Но все они получаются в Природе по сложноэфирной конденсации Кляйзена.

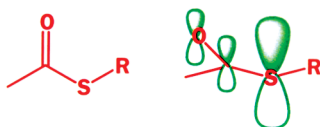
Учимся у Природы

Так что же такого особенного в химии тиоэфиров? Основное их отличие от обычных сложных эфиров состоит в том, что неподеленные пары электронов атома серы расположены на $3p$ -орбиталях, а не на $2p$ -орбиталях. $3p$ -Орбитали слишком велики, чтобы эффективно перекрываться с $2p$ -орбиталью атома углерода карбонильной группы, и поэтому сложные эфиры тиолов в меньшей степени сопряжены, чем обычные эфиры.

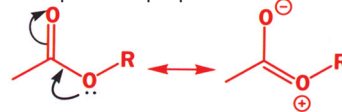
обычный сложный эфир



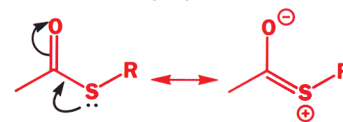
тиоэфир



хорошее перекрывание

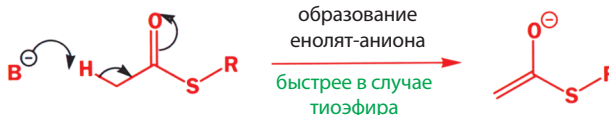


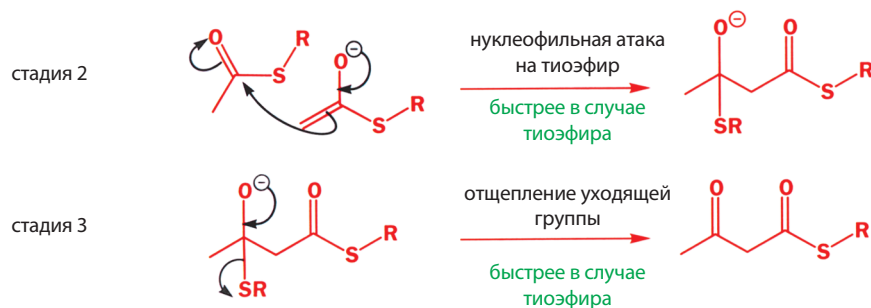
слабое перекрывание



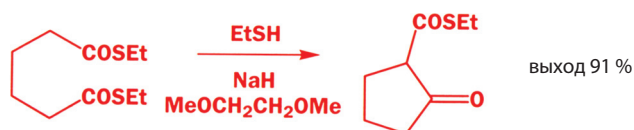
Это различие влияет на каждую стадию сложноэфирной конденсации Кляйзена. Тиоэфиры легче превращаются в енолят-анионы, они легче атакуются нуклеофилами, и RS^- является лучшей уходящей группой, чем RO^- . Каждое утверждение означает, что реакция протекает лучше (либо быстрее, либо равновесие более сминуто в сторону продукта).

стадия 1

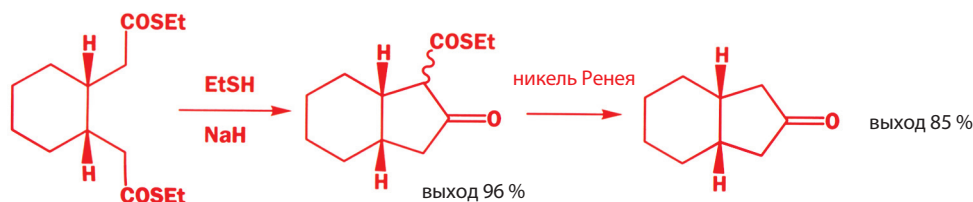




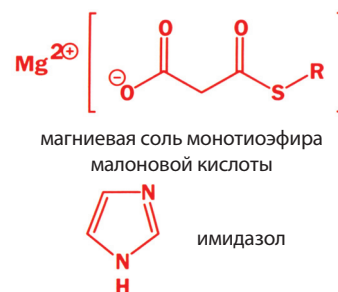
Мы можем научиться у Природы использовать сложные эфиры тиолов в случае простых конденсаций Кляйзена. Циклизация приведенного ниже COSEt-диэфира вместо CO₂Et-диэфира протекает в более мягких условиях (2 ч при комнатной температуре в диметоксиэтаноле) и дает лучшие выходы продукта реакции.



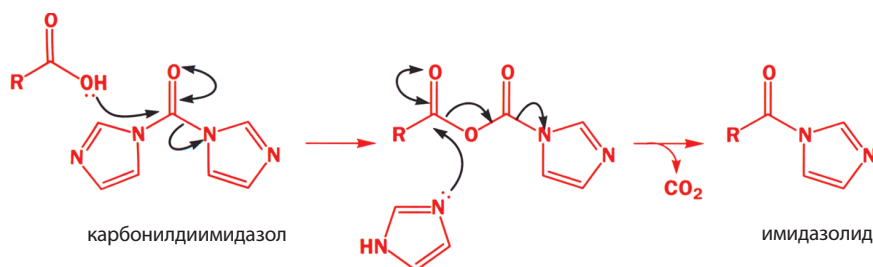
Тиоэфирную группу, если необходимо, можно удалить обработкой никелем Ренея, представляющим собой хороший восстанавливающий агент для связи C-S (см. гл. 46, т. 3). Затем следует декарбоксилирование.



Если мы будем копировать Природу еще точнее, то сложноэфирную конденсацию Кляйзена можно проводить в нейтральных условиях. Это требует несколько иных реагентов. Енольным компонентом служит магниевая соль монотиоэфира малоновой кислоты, тогда как электрофильным компонентом – имидазолид (амид, полученный из гетероцикла имидазола). Этот амин имеет $pK_a \sim 7$. Следовательно, имидазолиды – очень реакционноспособные амиды, примерно такой же электрофильной реакционной способности, как и тиоэфиры. Их получают из карбоновой кислоты и карбонилдиимидазола (CDI).

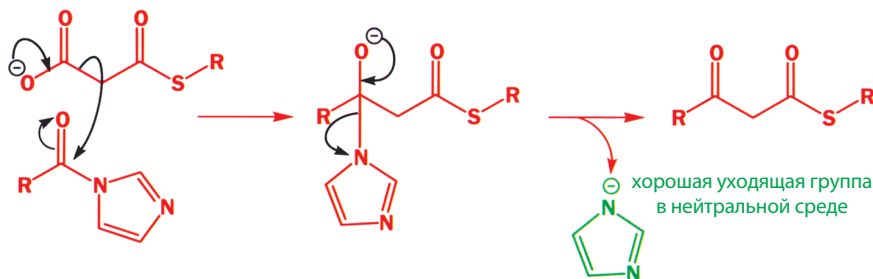


карбоновая кислота



▶ Реакции, подобные этой, называются **биомиметическими**, поскольку имитируют природные процессы, даже если имитация не является точной. Мы будем обсуждать другие важные реакции, протекающие в Природе, в различных местах этой книги, и соберем все эти идеи вместе в гл. 49–51 (т. 3).

При смешивании этих двух реагентов при нейтральном значении pH происходит чистое специфическое ацилирование по углероду. Это очень похоже на природный процесс, так как при ацилировании отщепляется CO_2 .



Заключение

Мы рассмотрели реакции енолов и енолятов, в которых они реагируют подобно другим нуклеофилам, а именно:

- принимают участие в реакциях нуклеофильного замещения при насыщенном атоме углерода (гл. 26),
- присоединяются к группам $\text{C}=\text{O}$ (альдольная реакция, гл. 27),
- вступают в реакции замещения у группы $\text{C}=\text{O}$ (гл. 28).

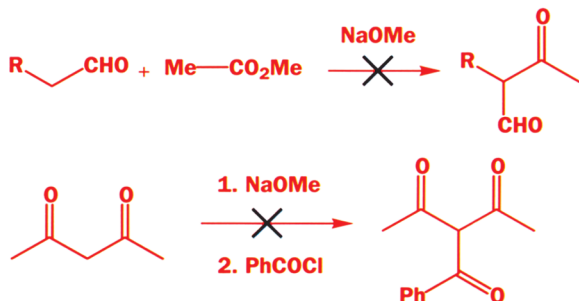
Остался еще один аспект химии енолятов, который нам следует обсудить:

- сопряженное присоединение.

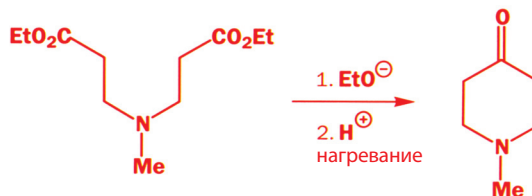
Этому посвящена гл. 29.

Задачи

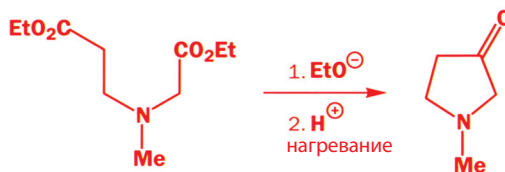
1. Попытки провести ацилирование по атому углерода часто оказываются неудачными. Каковы истинные продукты подобных реакций ацилирования и как бы вы в действительности получали целевые молекулы?



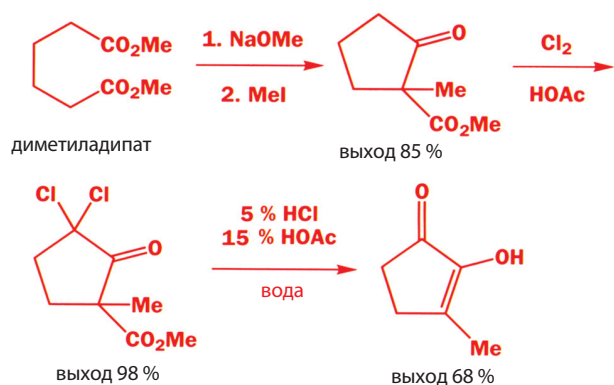
2. Синтез шестичленного гетероциклического кетона реакцией внутримолекулярной конденсации Кляйзена был описан в данной главе, и мы отметили, что неважно, по какому направлению пойдет циклизация, так как в результате получается один и тот же продукт, например:



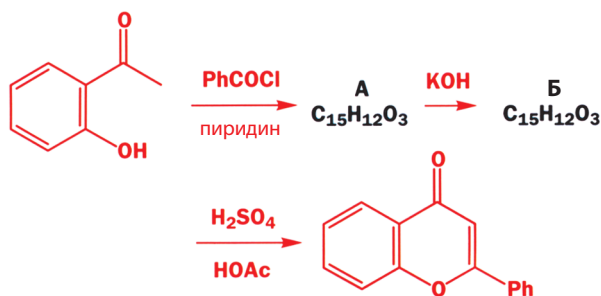
Достаточно странно, что пятичленный гетероциклический кетон может быть получен по аналогичной реакции. Исходное соединение несимметрично, поэтому могут получаться два возможных продукта циклизации. Изобразите структуры этих двух продуктов реакции и объясните, почему неважно, какой из них образуется.



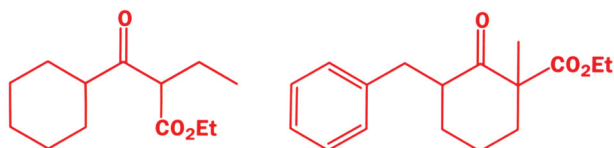
3. Синтез корилонна был описан в данной главе, но детали механизма не были приведены. Предложите механизмы первых двух стадий. Последняя стадия является очень редко используемым типом реакции, и вы ранее не встречали реакций, подобных этой. Однако химики-органики должны быть готовы изобразить механизмы новых реакций, и вы могли бы попробовать сделать это. Некоторые похожие стадии вы уже встречали.



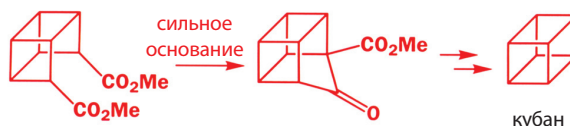
4. Ацилирование приведенного ниже кетосодержащего фенола приводит к соединению А, которое превращают в изомерное соединение Б обработкой основанием. Циклизация Б в присутствии кислоты дает показанный продукт. Предложите механизмы реакций и структуры соединений А и Б.



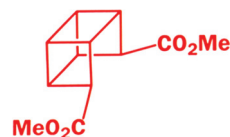
5. Как можно получить приведенные ниже соединения с использованием реакций ацилирования енолов или енолатов на ключевых стадиях?



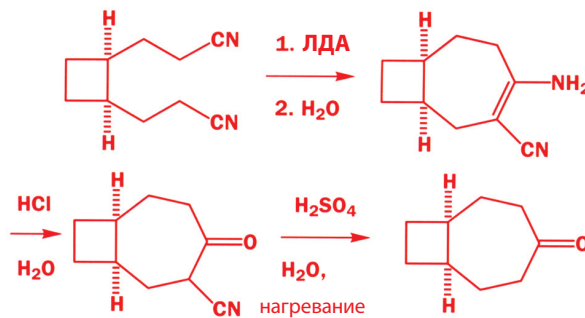
6. В синтезе кубана ключевой стадией является внутримолекулярное ацилирование приведенного далее симметричного диэфира. Объясните, почему для протекания этой циклизации необходимо использовать сильное основание [в реальном синтезе был использован анион ДМСО (MeSOCH_2^-)].



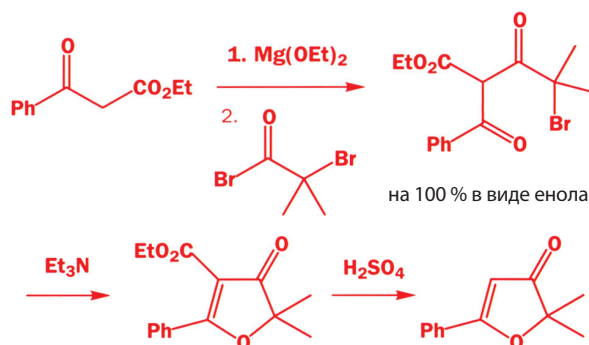
В исходном соединении обе сложноэфирные группы находятся на наружной стороне молекулы, так что циклизация невозможна. Какую предварительную стадию необходимо осуществить, чтобы реакция стала возможной?



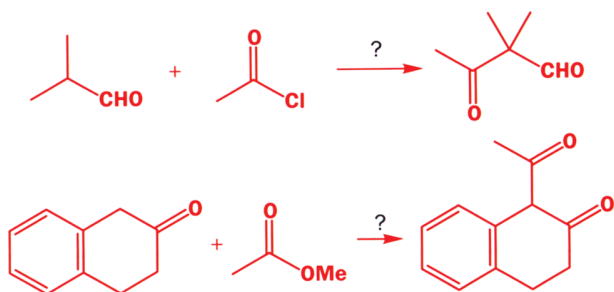
7. Предложите механизмы следующих реакций, которые приводят к образованию бициклического соединения с четырех- и восьмичленным циклами, *цис*-соединенными друг с другом.



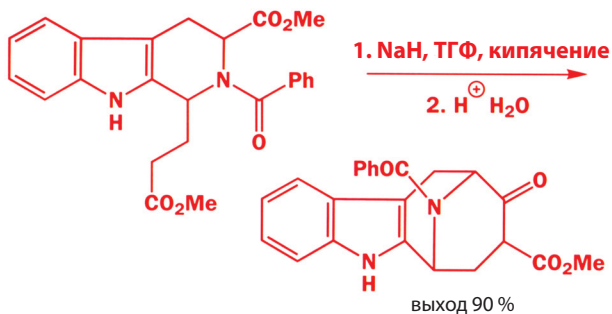
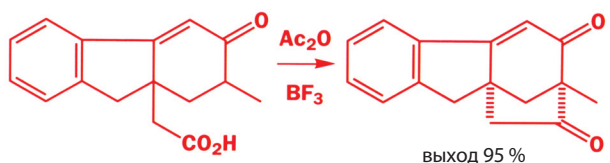
8. Предложите механизм одной из стадий синтеза природного соединения буллатенона. Прокомментируйте реагенты, используемые на стадии ацилирования, существование первого интермедиата на 100 % в виде енола, механизм циклизации и возможность декарбоксилирования.



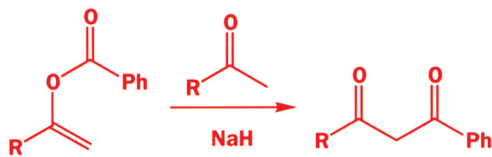
9. Предложите, как могли бы быть проведены следующие реакции. Вам, вероятно, придется выбирать специфический енольный эквивалент.



10. Предложите механизмы следующих реакций, объясняющие, почему образовались исключительно эти продукты:

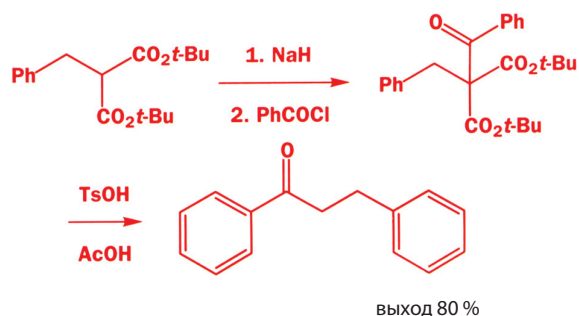


11. Натриевые еноляты обычно реагируют с ацилхлоридами с образованием сложных эфиров енолов. Предложите механизм этой реакции и объясните селективность.

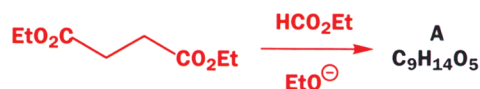


Если сложный эфир енола обработать избытком натриевого енолята, происходит С-ацилирование. Приведите механизм этой реакции. Почему преобладает продукт С-ацилирования?

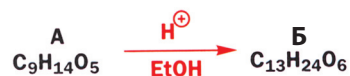
12. Далее показан метод С-ацилирования простого кетона. Почему в качестве основания был выбран NaH? Почему не происходит О-ацилирование? Почему был использован *трет*-бутиловый эфир? Что, вероятно, могло бы произойти, если бы вместо этого был использован более общий метод Фриделя–Крафтса (гл. 22).



13. Катализируемая основанием реакция между следующими двумя сложными эфирами позволяет выделить единственный продукт с выходом 82 %. Предложите его структуру.



Спектр ЯМР этого продукта показывает, что в растворе присутствуют два вещества. Оба дают в спектре два триплета (по 3Н) около 1 м. д. и два квартета (по 2Н) около 3 м. д. Одно из веществ имеет в составе очень слабополюный протон и АВХ-систему при 2,1–2,9 м. д. с J_{AB} 16 Гц, J_{AX} 8 Гц и J_{BX} 4 Гц. Другое вещество дает синглет (2Н) при 2,28 м. д. и сигналы двух протонов при 5,44 и 8,86 м. д., КССВ между которыми $J = 13$ Гц. Один из этих протонов вступает в обмен с D_2O . Любые попытки разделить смесь (например, перегонкой или хроматографией) дают ту же самую смесь. Оба соединения, или смесь, при обработке этанолом в кислом растворе дают один и тот же продукт. Какие это соединения?



Соединение Б имеет в ИК-спектре полосу при 1740 см^{-1} , а в спектре ЯМР δ_H (м. д.): 1,15–1,25 (четыре триплета, каждый по 3Н); 3,45 (2Н, q); 4,1 (два q, каждый по 2Н); 2,52 (2Н, АВХ-система, J_{AB} 16 Гц); 3,04 (1Н, Х АВХ-системы расщепляется далее в дублет с J 5 Гц); 4,6 (1Н, д, J 5 Гц). КССВ между А и Х и между Б и Х в статье не приводятся. Тем не менее попробуйте установить структуру соединения Б.

Возвращаясь к прочитанному

- Химия карбонильных соединений (гл. 6, 12 и 14)
- Сопряженное присоединение (гл. 10)
- Енолы и енолят-анионы (гл. 21)
- Нуклеофильная атака на электрофильные алкены (гл. 23)
- Синтез в действии (гл. 25)
- Химия енол(ят)ов (гл. 26–29)

Обсуждаемые проблемы

- Конвергентные схемы синтеза
- Термодинамический контроль
- Выбор реагентов для сопряженного присоединения енол(ят)ов
- Тандемные реакции и аннелирование по Робинсону
- Замещение в результате последовательности реакций элиминирование–сопряженное присоединение
- Нитрилы и нитросоединения

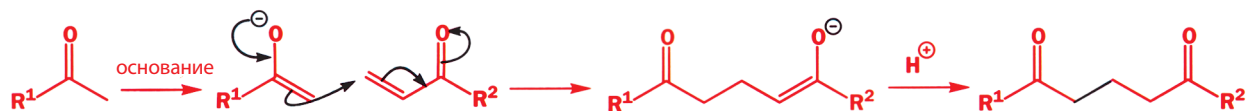
Заглядывая в перед

- Синтез и ретросинтез (гл. 30)
- Диастереоселективность (гл. 33–34)
- Насыщенные и ненасыщенные гетероциклы (гл. 42 и 44)
- Химия элементов главных групп (гл. 46 и 47)
- Асимметрический синтез (гл. 45)
- Природные соединения (гл. 51)

Введение: сопряженное присоединение енолятов – важнейшее синтетическое превращение

Продукт реакции сопряженного присоединения енолята или эквивалента енола к α,β -ненасыщенному карбонильному соединению обязательно представляет собой дикарбонильное соединение или его аналог. Так как карбонильная группа занимает центральное положение в синтезе, понятно, что интермедиаты, содержащие две карбонильные группы, используются очень широко.

Сопряженное присоединение, также называемое присоединением по Михаэлю, описано в гл. 10 и 23.



Другая важная особенность реакций сопряженного присоединения енолятов или эквивалентов енолов – достаточная удаленность двух карбонильных групп в продукте реакции и образование новой связи в середине углеродного скелета молекулы. Это дает возможность использовать присоединение по Михаэлю в *конвергентном* синтезе целевого соединения. Такая схема синтеза обычно приводит к максимальной его эффективности.

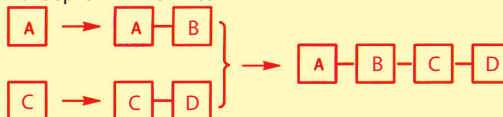
Сравнение линейного и конвергентного синтеза

Конвергентный синтез позволяет объединять предварительно полученные большие фрагменты молекулы, а не соединять между собой очень маленькие фрагменты, как в линейной схеме. Суммарный выход конвергентного синтеза обычно оказывается выше.

линейный синтез



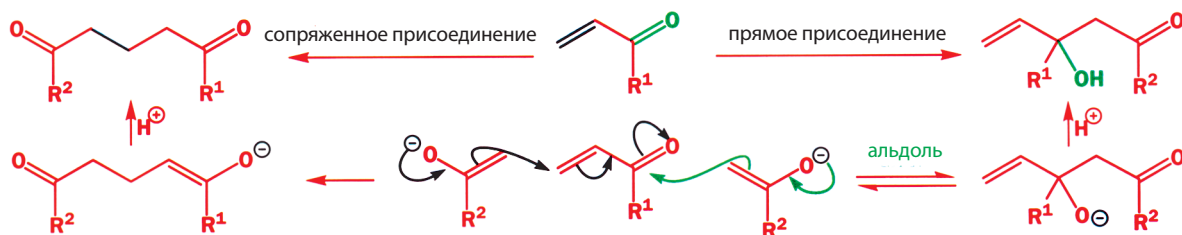
конвергентный синтез



Мы обсуждали причину этого в гл. 10 (т. 1) и 23. Продукт сопряженного присоединения более устойчив, так как он содержит группу C=O, тогда как продукт прямого присоединения содержит группу C=C.

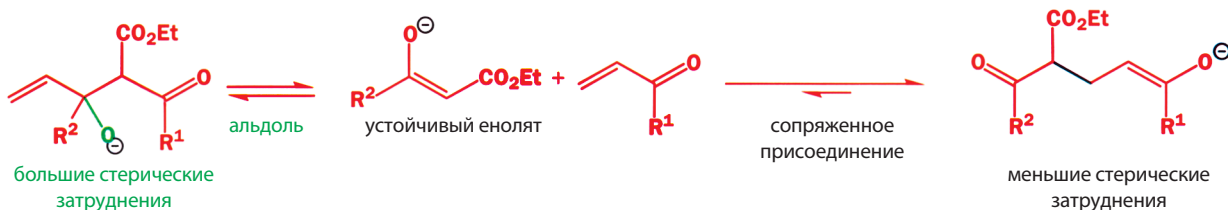
Сопряженное присоединение енолятов – результат термодинамического контроля

Енолятные нуклеофилы, подобно обычным нуклеофилам, обсуждавшимся в гл. 10, способны атаковать непосредственно карбонильную группу. Конечный результат реакции определяют аналогичные факторы. При термодинамическом контроле образуются продукты сопряженного присоединения, а в условиях кинетического контроля происходит прямое присоединение по карбонильной группе. Ключом к успеху сопряженного присоединения является обеспечение обратимости прямого присоединения к карбонильной группе (альдольная реакция, гл. 28). Поскольку продукт сопряженного присоединения более устойчив, в равновесных условиях он часто оказывается единственным продуктом реакции. Это один из лучших примеров термодинамического контроля!



Ретроальдольная реакция – это альдольная реакция, протекающая в обратном направлении. Позднее в этой книге вы встретите и другие примеры ретрореакций, например, ретрореакцию Дильса–Альдера в гл. 35 (т. 3).

Продукт альдольной реакции более пространственно затруднен, чем продукт сопряженного присоединения. Поэтому увеличение разветвленности углеродной цепи нуклеофила ускоряет ретроальдольный процесс, который снимает пространственное напряжение и благоприятствует смещению равновесия в сторону термодинамического продукта. Возможно, более важным фактором является устойчивость енолята: чем более устойчив исходный енолят, тем более обратимы обе реакции (и сопряженного, и прямого присоединения), а это благоприятствует образованию более стабильного продукта сопряженного присоединения. Наличие в еноляте дополнительной стабилизирующей электроноакцепторной группы CO₂Et увеличивает его устойчивость, а разветвленная углеродная цепь приводит к дополнительной стабилизации аниона.



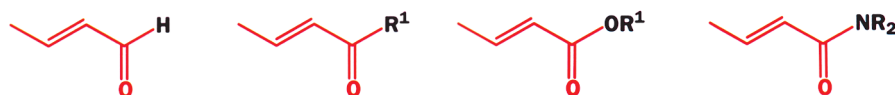
Эти факторы обсуждались в гл. 10 и 23 (т. 1).

Существует также орбитальный эффект, способствующий протеканию сопряженного присоединения, а не альдольной реакции. Напомним, что карбонильный атом углерода – относительно жесткий центр, тогда как β-углеродный атом енона – относительно мягкий. Наличие в нуклеофильном еноляте дополнительных стабилизирующих электроноакцепторных групп делает его более мягким и, следовательно, увеличивает вероятность атаки по β-углеродному атому.

Важная роль ненасыщенного компонента

Природа карбонильной группы в α,β-ненасыщенном электрофиле также важна в реакциях присоединения енолятов. Соединения с более электрофильными

карбонильными группами образуют больше продукта прямого присоединения, а соединения с менее электрофильными карбонильными группами (сложные эфиры, амиды) – больше продукта сопряженного присоединения. Альдегиды не затруднены пространственно и очень реакционноспособны. Поэтому они очень склонны к прямому присоединению, хотя при правильном выборе эквивалента енолята можно провести и сопряженное присоединение. Кетоны представляют собой граничный случай, поскольку они могут вступать как в альдольные реакции, так и в реакции сопряженного присоединения в зависимости, как вы вскоре увидите, от выбора эквивалента енолята. Карбонильные группы сложных эфиров и амидов намного менее электрофильны, и поэтому эти соединения являются хорошими субстратами для сопряженного присоединения.



уменьшение реакционной способности карбонильной группы по отношению к нуклеофилам

усиление склонности к сопряженному присоединению

• **Сопряженное присоединение контролируется термодинамически; а прямое присоединение – кинетически**

Использование устойчивых енолятов способствует сопряженному присоединению,

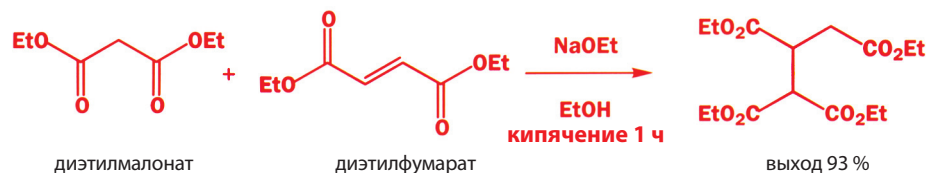
- делая альдольную реакцию более обратимой,
- повышая мягкость енолят-аниона.

Использование менее реакционноспособных акцепторов Михаэля способствуют сопряженному присоединению,

- делая альдольную реакцию более обратимой,
- понижая электрофильность карбонильной группы.

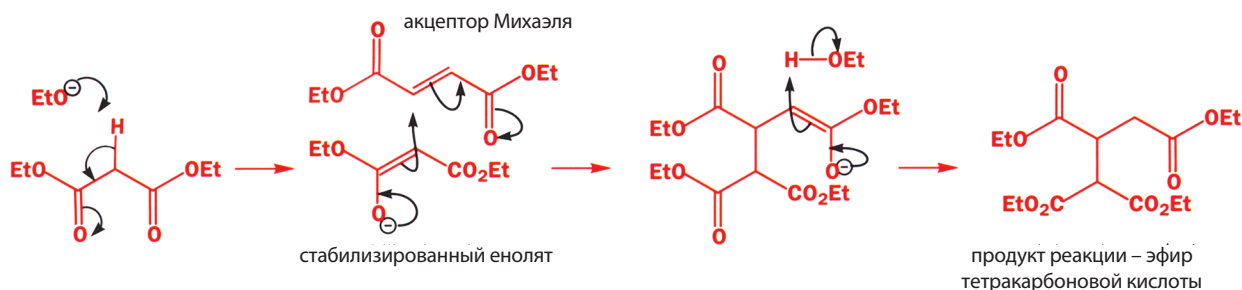
Сложноэфирные группы – великолепные стабилизаторы енолятов или акцепторов Михаэля

Сложные эфиры β-дикарбоновых кислот (малонаты и их замещенные производные) сочетают в себе три особенности, благоприятствующие их использованию в реакциях сопряженного присоединения. Они образуют устойчивые енолят-анионы, склонные к сопряженному присоединению; если требуется, то одна из сложноэфирных групп может быть удалена гидролизом с последующим декарбоксилированием, и, наконец, продукты их присоединения (кислоты или сложные эфиры) идеальны для проведения превращений функциональных групп.

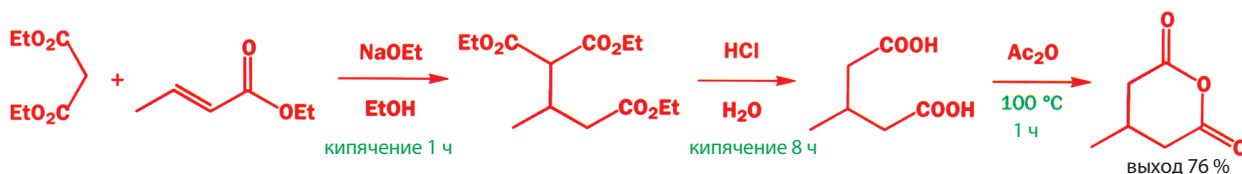


■ Гидролиз, декарбоксилирование и выбор основания обсуждались в гл. 26.

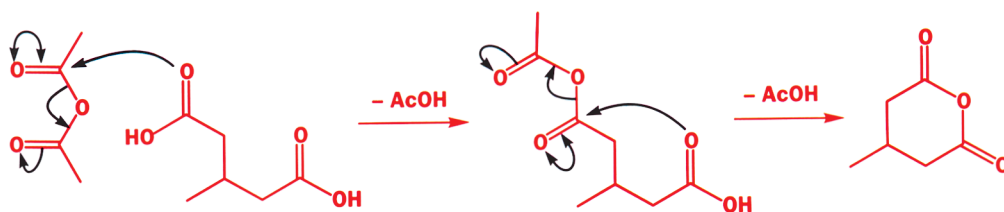
Диэтилмалонат присоединяется к диэтилфумарату в реакции сопряженного присоединения под действием этилата натрия в сухом этаноле с образованием эфира тетракарбоновой кислоты. Диэтилфумарат – великолепный акцептор Михаэля, поскольку две сложноэфирные группы уменьшают электронную плотность на двойной связи. Механизм реакции заключается в депротонировании малоната, сопряженном присоединении и протонировании образовавшегося еноля растворителем (этанолом). В приведенной ниже реакции две сложноэфирные группы стабилизируют енолят, а две другие способствуют протеканию сопряженного присоединения.



Значение малонового эфира можно проиллюстрировать синтезом циклического ангидрида реакцией сопряженного присоединения к этилкротонату с дальнейшим гидролизом и декарбоксилированием и последующей дегидратацией под действием уксусного ангидрида. Это универсальный подход, позволяющий получить широкий круг ангидридов с различными заместителями, исходя из соответствующего ненасыщенного сложного эфира.



Механизм этой реакции сопряженного присоединения аналогичен описанному в предыдущих примерах, а механизм гидролиза сложного эфира был рассмотрен в гл. 12. Ключевые стадии реакции дегидратации – образование и циклизация смешанного ангидрида, получающегося из дикарбоновой кислоты и уксусного ангидрида. Механизм обеих стадий сходен и представляет собой атаку кислоты на ангидрид, но вторая стадия – внутримолекулярная. Как большинству реакций циклизации, этой реакции благоприятствует изменение энтропии, так как две молекулы реагируют с образованием трех молекул: циклического ангидрида и двух молекул уксусной кислоты



• Наличие электроноакцепторных групп благоприятствует сопряженному присоединению

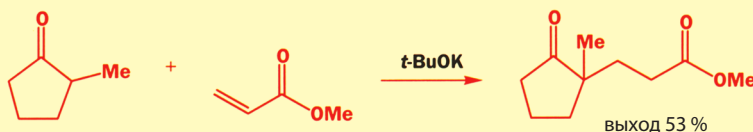
Сопряженному присоединению енолятов способствует наличие электроноакцепторных групп (например, CO_2Et), особенно если:

- две электроноакцепторные группы стабилизируют енолят,
- две электроноакцепторные группы сопряжены с двойной связью.

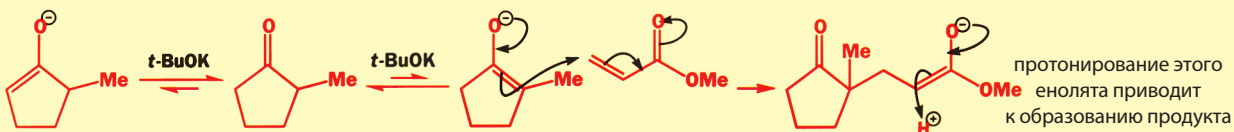
Обе эти особенности строения не обязательно использовать в одной и той же реакции.

Еноляты щелочных металлов (Li, Na, K) могут вступать в кинетически контролируемые реакции присоединения

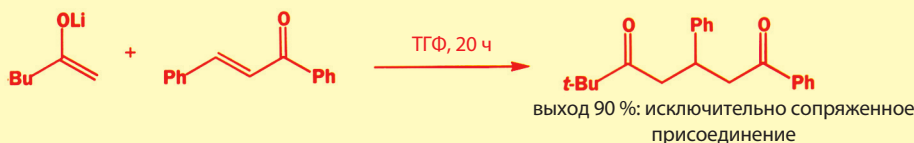
Наличие двух стабилизирующих анион групп не обязательно для успешного протекания сопряженного присоединения. Оно возможно даже для простых енолятов щелочных металлов (Li, Na и K). Литиевые еноляты – не идеальные нуклеофилы для термодинамически контролируемого сопряженного присоединения. Лучшие результаты обычно получаются при использовании натриевых или калиевых енолятов, которые более диссоциированы и, следовательно, с большей вероятностью реагируют обратимо. Литий прочно связан с кислородом, что уменьшает обратимость альдольной реакции и приводит к снижению выхода продукта сопряженного присоединения. *трет*-Бутилат калия в приведенном примере является идеальным основанием, так как он пространственно затруднен и поэтому не может атаковать сложноэфирную группу, но достаточно основан для частичного депротонирования кетона.



Здесь возможно образование двух енолятов, но в условиях равновесия образуется более устойчивый и более реакционноспособный из них, приводящий к интересному продукту реакции с четвертичным атомом углерода.



При правильном подборе условий можно получить высокий выход продукта кинетически контролируемого сопряженного присоединения даже в случае литиевых енолятов. Эта маловероятная на первый взгляд реакция оказывается предпочтительной при использовании пространственно затрудненного нуклеофила и сопряженного или пространственно затрудненного карбонильного соединения. В этом случае неважно, что реакция необратима, так как альдольный продукт вообще не образуется. В рассматриваемом примере енолят *трет*-бутилкетона является пространственно затрудненным нуклеофилом, а сопряженный кетон достаточно нереакционноспособен.

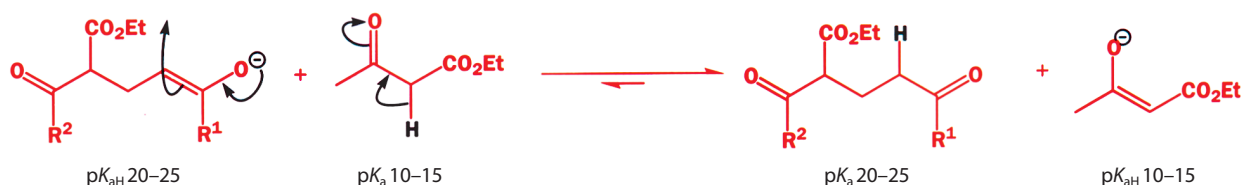


Однако большую гарантию успеха при проведении реакций сопряженного присоединения дает использование стабильных енолятов или эквивалентов енолов, обсуждение которых мы продолжим в следующем разделе.

Основания могут катализировать реакции сопряженного присоединения

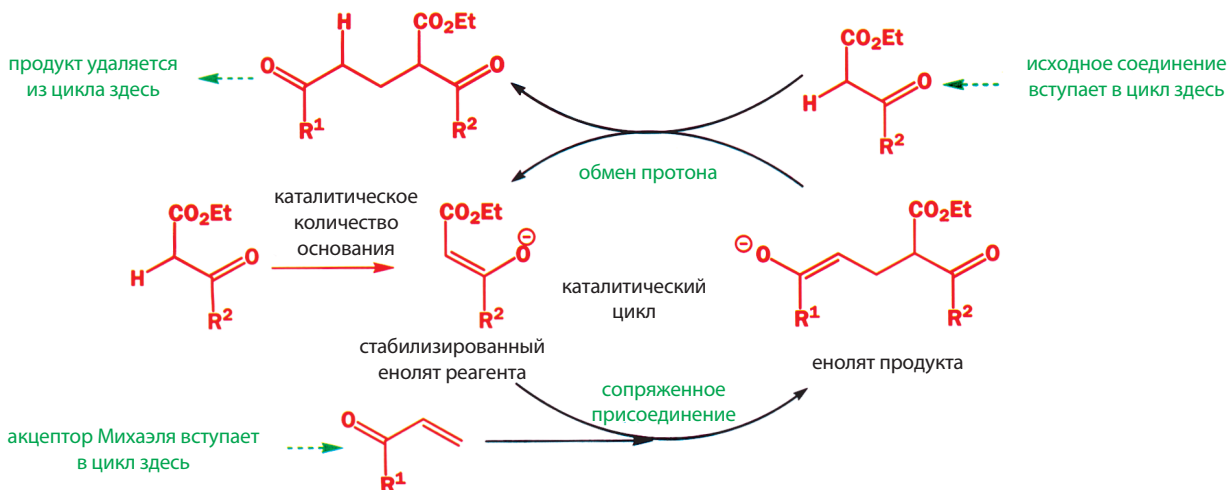
Предпоследним продуктом в схеме реакции сопряженного присоединения является енолят-анион. Поэтому при определенном значении pK_a нуклеофила

достаточно использовать каталитическое количество основания для инициирования реакции. В дальнейшем енолят-анион продукта протонируется молекулой исходного соединения с образованием нейтрального конечного продукта и енолят-аниона исходного соединения. При этом в реакционной смеси имеется обратимая последовательность реакций, включающая нежелательное альдольное равновесие. Это равновесие можно сместить в сторону продукта сопряженного присоединения. Соотношение pK_a благоприятствует этому в случае нуклеофилов с двумя электроноакцепторными группами, которые присоединяются к двойной связи, сопряженной с простой карбонильной группой.

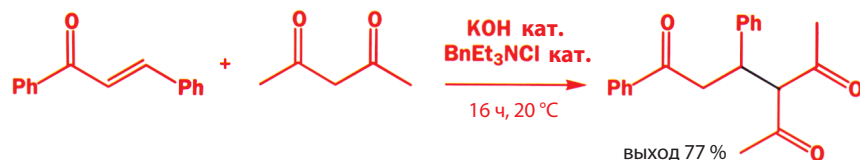


При таком обмене протона в реакционной системе протекает каталитический цикл превращений. Цикл начинается с отщепления под действием внешнего основания протона от наиболее кислотной из первоначально присутствующих в реакционной смеси нуклеофильных частиц. Это важное условие успешного применения каталитического метода, поскольку только в этом случае все реагирующие вещества в начале проведения реакции можно смешать вместе без нежелательных последствий. В данной реакции количественное образование нуклеофильного енолята не требуется: большая его часть образуется в процессе дальнейшей реакции. Достоинство этого метода проведения сопряженного присоединения состоит в том, что можно использовать мягкие основания, такие как третичные амины (например, Et_3N) или фториды (например, Bu_4NF).

► Фтороводород в водном растворе является слабой кислотой ($pK_a = 3,45$) вследствие прочности связи $H-F$. Прочность этой связи также определяет основность фторид-иона.

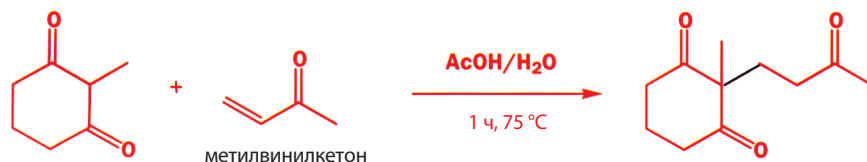


Каталитический метод проведения реакции сопряженного присоединения иллюстрируется присоединением β -дикетона к ароматическому енону, катализируемым гидроксидом калия и безилтриэтиламмонийхлоридом – катализатором межфазного переноса. Повторим, что каталитический цикл инициируется депротонированием наиболее кислотного компонента реакционной смеси – ацетилацетона. Далее следует цикл сопряженного присоединения и протонного обмена, приводящий к целевому продукту.

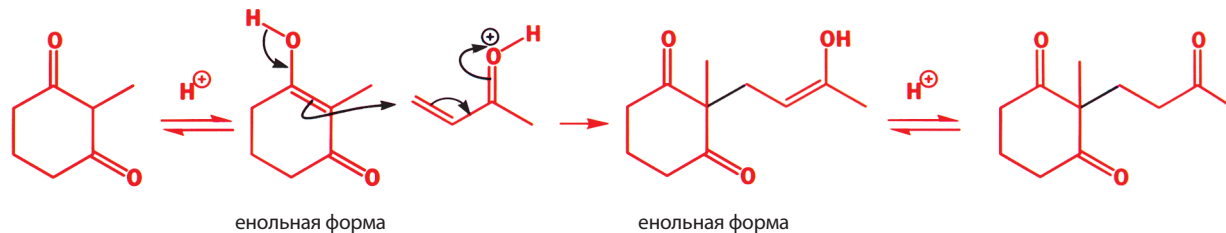


Енолы более склонны к реакциям сопряженного присоединения, чем еноляты

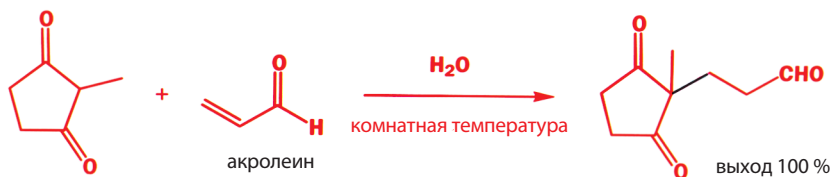
Основной катализ не обязателен для протекания сопряженного присоединения. Если нуклеофил в условиях реакции достаточно енолизovan, то образующийся енол способен атаковать ненасыщенное карбонильное соединение. Енолы – нейтральные соединения и, следовательно, мягкие нуклеофилы, склонные к сопряженному присоединению, а β-дикарбонильные соединения в достаточной степени енолизovanы (гл. 21). В кислотных условиях основание в реакционной смеси совсем не присутствует, но тем не менее сопряженное присоединение протекает очень эффективно. Так, метилвинилкетон (бутенон) реагирует с циклическим β-дикетоном в присутствии уксусной кислоты, и при этом образуется продукт, имеющий в своем составе четвертичный атом углерода. Выход в этой реакции великолепный, а продукт – трикетон – является важным интермедиатом в синтезе стероидов, как вы увидите позже в данной главе.



Механизм включает катализируемое кислотой превращение кетоформы циклического β-дикетона в енольную форму, способную атаковать протонированный енон. Детали механизма аналогичны описанной выше атаке на енолят; единственным отличием является то, что оба реагента протонированы. Продукт реакции – енольная форма трикетона – быстро таутомеризуется в более стабильную кетоформу.



Термодинамический контроль реакций сопряженного присоединения позволяет успешно использовать в них даже енали, карбонильный атом углерода которых очень электрофилен. Альдольная реакция, которая наверняка происходит в некоторой степени, обратима. В результате основным продуктом реакции оказывается продукт 1,4-присоединения. Акролеин присоединяется к этому пятичленному дикетону в очень мягких условиях, образуя продукт с количественным выходом. Механизм аналогичен описанному выше.

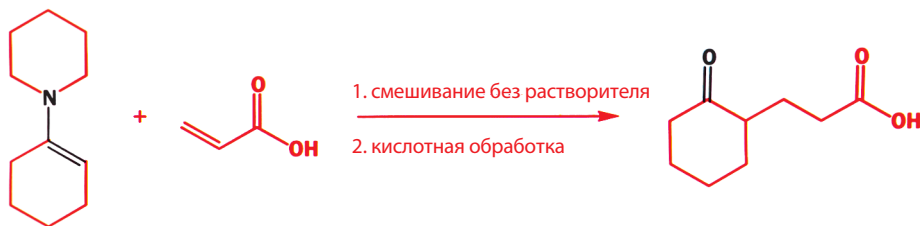


► Схемы каталитических циклов не всегда легко понять. Основные происходящие в цикле процессы изображаются последовательно в направлении против часовой стрелки вокруг центра диаграммы. Исходные соединения вводятся в цикл на схеме в правом верхнем углу и левом нижнем, а продукт выводится в верхнем левом углу. Здесь первая молекула енолята вводится слева в середине схемы. Может оказаться полезным проследить по схеме образование одной молекулы продукта и увидеть, как этот процесс повторяется в следующем цикле. Важно отметить, что изображение каталитического цикла не является заменой схемы механизма, необходимой для понимания химической реакции.

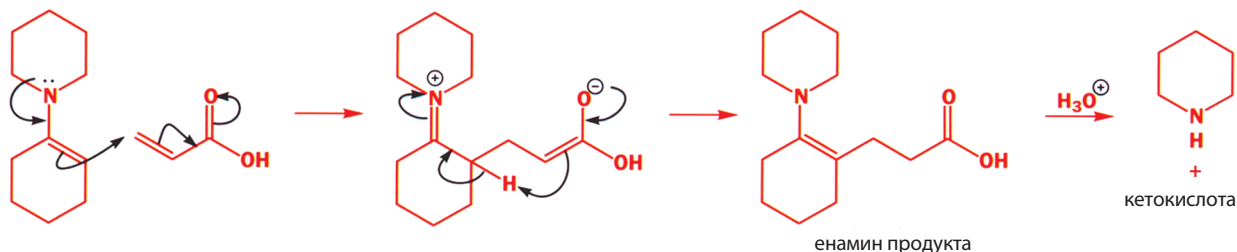
■ Способы получения и преимущества использования катализаторов фазового переноса (ПТФ) были представлены в гл. 23 и 26.

Енамины – удобные стабильные эквиваленты енолов в реакциях сопряженного присоединения

Если вы хотите провести сопряженное присоединение карбонильного соединения, не содержащего второй стабилизирующей анион группы, необходимо воспользоваться относительно нереакционноспособным эквивалентом енола. В гл. 27 и 28 было показано, что в реакциях алкилирования иногда используются енамины. Эти нейтральные частицы идеальны для проведения сопряженного присоединения, так как они являются мягкими нуклеофилами, хотя и более реакционноспособны, чем енолы, и могут быть легко получены с количественным выходом. Реакционная способность енаминов такова, что для проведения реакции требуется только совместное нагревание реагентов, иногда без растворителя. Для катализа реакции, протекающей при более низкой температуре, можно использовать протонную кислоту или кислоту Льюиса.

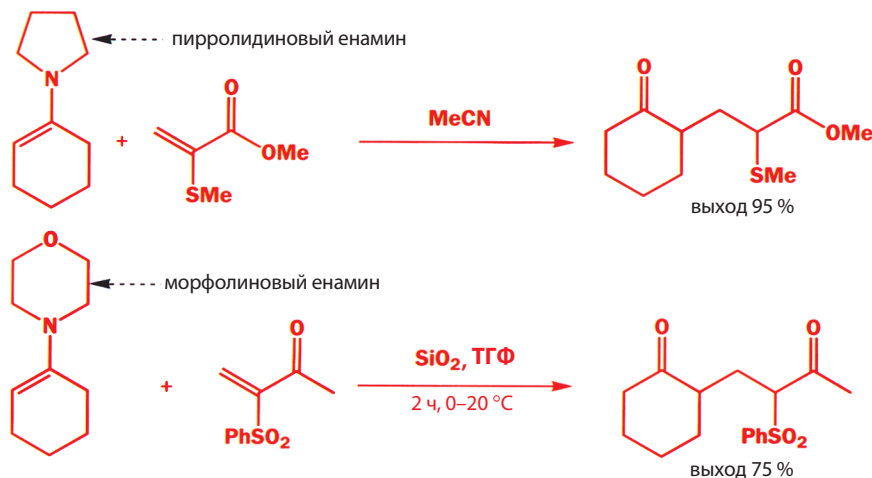


Механизм этой реакции очень похож на механизм присоединения енола. Различия состоят в том, что енамин более нуклеофилен из-за присутствия атома азота, и продуктом реакции также является енамин, который можно превратить в соответствующее карбонильное соединение мягким кислотным гидролизом. Это обычно происходит при выделении, и на практике не составляет отдельной синтетической стадии. Амин отмывают в виде соли (гидрохлорида), так что выделение продукта реакции не представляет проблемы. После протекания сопряженного присоединения в получившемся енолят-иминиевом ионе происходит быстрый перенос протона с образованием более устойчивого карбонил-енаминного таутомера. Показано, что это внутримолекулярный процесс, но его можно также легко изобразить с участием внешнего основания и внешнего источника протонов. Образующийся в результате енамин устойчив до момента добавления водной кислоты в конце реакции. Гидролиз протекает через стадию образования иминиевого иона, который распадается с образованием продукта реакции со второй карбонильной группой и вторичного амина.



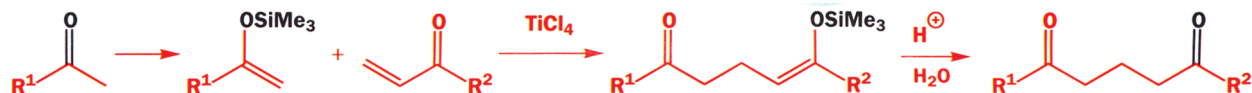
Для получения енаминов могут быть использованы разнообразные вторичные амины, но те из них, которые образуются из пиперидина, пирролидина или морфолина, удачно сочетают незначительные пространственные затруднения при реакционноспособной двойной связи с хорошей доступностью неподеленной пары электронов атома азота. Электронная природа других

заместителей при ключевой двойной связи существенно не влияет на успех сопряженного присоединения. В двух приведенных ниже примерах енамины, полученные из циклогексанона и пирролидина или морфолина, с хорошим выходом присоединяются к α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям, имеющим дополнительные электроноакцепторные метилтио- или фенилсульфонил-группы.

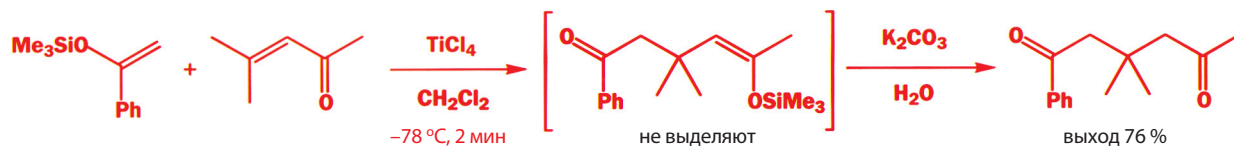


Сопряженное присоединение силиловых эфиров енолов приводит к силиловым эфирам продукта

Наилучшей альтернативой енаминов в реакциях сопряженного присоединения альдегидов, кетонных и производных карбоновых кислот являются силиловые эфиры енолов. Их образование и использование обсуждалось в гл. 21 и 26–28. Эти стабильные нейтральные нуклеофилы также очень хорошо реагируют с акцепторами Михаэля самопроизвольно или при катализе кислотой Льюиса при низкой температуре.

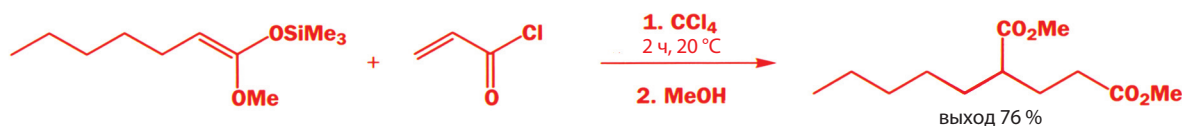


Если требуется получить 1,5-дикарбонильное соединение, то продукт можно выделить после обработки водой с добавлением либо кислоты, либо основания, приводящей к разрыву связи кремний–кислород в продукте реакции. Однако главное значение силиловых эфиров енолов состоит в возможности их дальнейшего отличного от гидролиза синтетически полезного модифицирования. Присоединение силилового эфира енола, полученного из ацетофенона (PhCOMe), к дизамещенному енону, катализируемое тетрахлоридом титана, протекает очень быстро и дает с высоким выходом дикетон даже несмотря на то, что в процессе сопряженного присоединения образуется четвертичный углеродный центр. Это типичный пример очень важного класса реакций сопряженного присоединения.

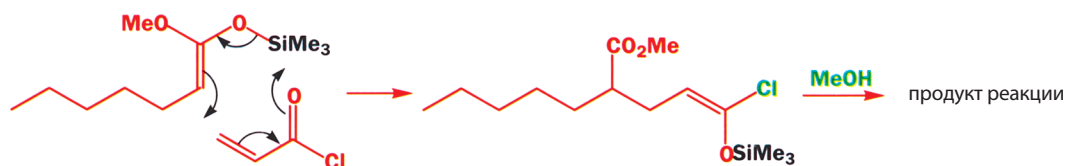


Синтез и реакционная способность силilkетенацеталей были описаны в гл. 21, 26 и 27.

Силilkетенацетали более нуклеофильны, чем обычные силиловые эфиры енолов. Они самопроизвольно реагируют с ацилхлоридами. Промежуточно образующийся эфир енола ацилхлорида не выделяют, а превращают в метиловый эфир действием метанола.



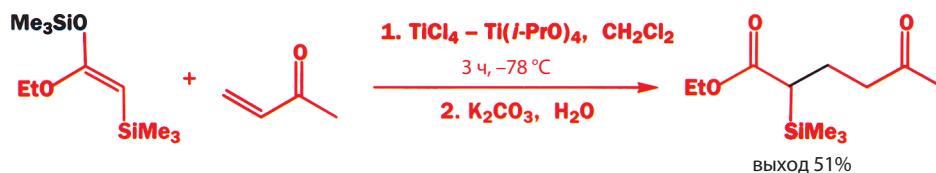
Механизм этой реакции, протекающей в отсутствие катализатора, можно описать как циклический процесс, включающий прямой перенос кремния от нуклеофила к электрофилу. Однако более вероятно, что он является поэтапным. Мягкую природу силилового эфира енола подтверждает выбор им в качестве электрофильного компонента «мягкой» двойной связи, а не «жесткой» двойной связи карбонильного атома углерода, даже если карбонильным соединением является ацилхлорид.



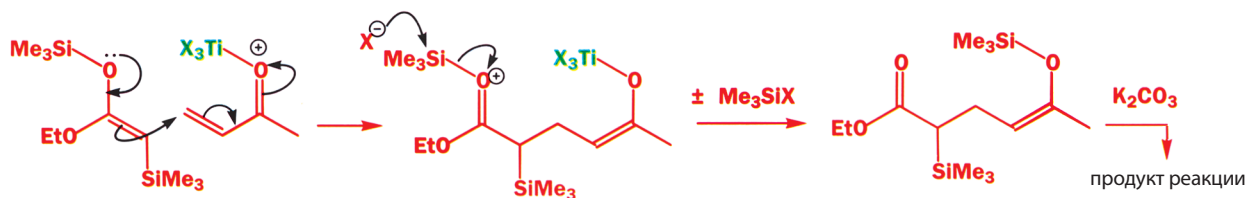
В реакциях силиловых эфиров енолов

обычно требуется использовать катализатор – кислоту Льюиса (TiCl_4)

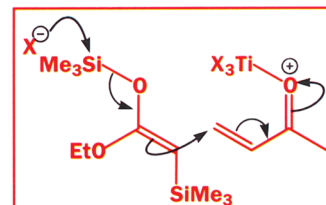
Для ускорения присоединения силilkетенацетала к метилвинилкетону применяется традиционный катализ кислотой Льюиса с использованием смеси тетрахлорида титана и изопропилата титана. Ключевой стадией в механизме этой реакции является сопряженное присоединение силilkетенацетала к енону с образованием связи, показанной в продукте реакции черным цветом. Катализ позволяет проводить реакцию при очень низкой температуре (-78°C). Пусть вас не смущает вторая группа SiMe_3 . Это не O-SiMe_3 , а C-SiMe_3 -группа, и она не участвует в реакции.



Сначала электрофил координирует кислоту Льюиса с образованием активированного енона, который атакуется силилированным нуклеофилом. Трудно установить, на какой стадии триметилсилильная группа перемещается со своего первоначального положения к продукту реакции и протекает ли ее перенос внутримолекулярно. Во многих случаях анион, высвобождающийся из кислоты Льюиса (Cl^- , RO^- , Br^-), является хорошим нуклеофилом по отношению к кремнию, так что разумно предполагать, что образуется свободная триметилсиллсодержащая частица (Me_3SiX), которая перехватывает енолят титана (гл. 28).



Механизм этой реакции можно изобразить в более краткой форме, как показано в рамке. Это изображение передает суть протекающей реакции, но не детали переноса групп TiX_3 и SiMe_3 , которые не во всех случаях до конца выяснены. Группа C-SiMe_3 выдерживает мягкую основную обработку, при которой расщепляется силиловый эфир енола, образовавшийся при первоначальном сопряженном присоединении.



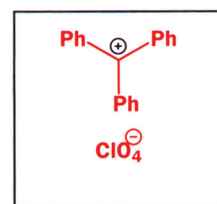
Можно использовать силиловый эфир енола даже для создания новой связи C-C , соединяющей два новых четвертичных центра. В приведенном ниже примере силлкетенацеталь вступает в сопряженное присоединение к ненасыщенному кетону, которое катализируется обычной для подобной реакции кислотой Льюиса (TiCl_4).



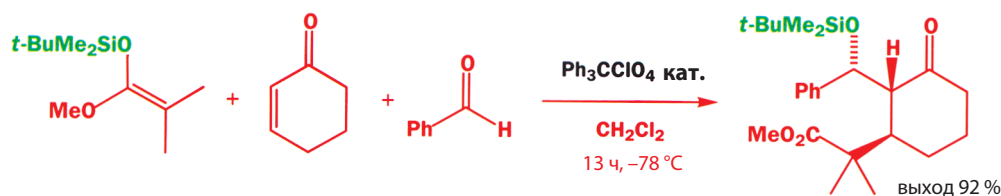
Последовательность

из реакции сопряженного присоединения и альдольной конденсации (тандемная реакция) позволяет построить сложные молекулы за небольшое число стадий

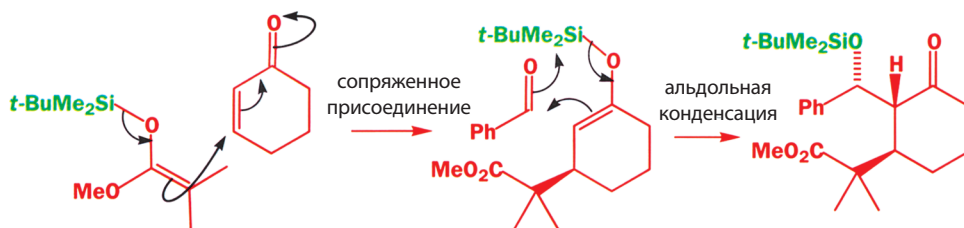
Силиловые эфиры енолов – первоначальные продукты реакций сопряженного присоединения силиловых эфиров енолов или силлкетенацеталей – не обязательно гидролизовать, вместо этого их можно ввести в альдольные конденсации. В приведенном ниже примере применяется тритилперхлорат (тритил = Ph_3C) – удобный источник тритильного катиона, который используется в качестве катализатора (вместо кислот Льюиса на основе металлов). Очень устойчивый катион Ph_3C^+ имеет целый положительный заряд и, по-видимому, действует так же, как и обычные кислоты Льюиса. Комбинация силлкетенацетала, циклогексенона и бенальдегида реагирует с высокой степенью хемо- и стереоселективности в последовательности сопряженное присоединение – альдольная конденсация.



катализатор – кислота Льюиса

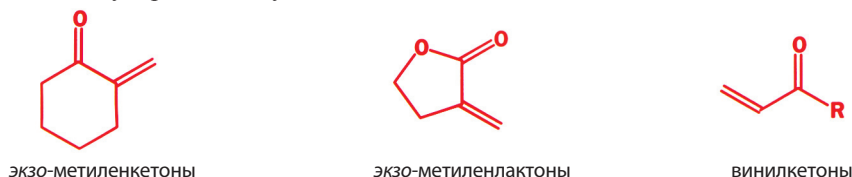


Прежде всего происходит хемоселективное (гл. 24) сопряженное присоединение силилкетенацетата к енону, предпочтительное по сравнению с прямой альдольной конденсацией с альдегидом. Затем следует альдольная конденсация промежуточно образовавшегося силилового эфира енола с бензальдегидом. Реакция стереоселективна, во-первых, вследствие атаки бензальдегида по менее пространственно затрудненной стороне промежуточно образовавшегося силилового эфира енола, в котором две боковые цепи циклогексанона имеют *транс*-конфигурацию, и, во-вторых, вследствие свойственной альдольной конденсации диастереоселективности (это подробно рассматривается в гл. 34). Ниже приведен суммарный механизм.

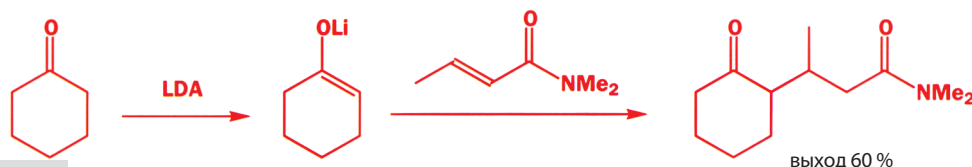


Реакции различных электрофильных алкенов с енольными (енолятными) нуклеофилами

Простейшими и наилучшими акцепторами Михаэля являются α,β -ненасыщенные карбонильные соединения с незамещенными ненасыщенными β -углеродными атомами, например *экзо*-метиленкетоны и -лактоны, винилкетоны. В следующем разделе мы увидим, что для большинства реакций бывает необходимо понизить их высокую реакционную способность.



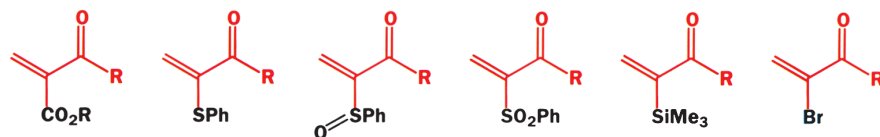
Эти акцепторы Михаэля реагируют с большинством енольных эквивалентов, образуя с высоким выходом продукты сопряженного присоединения. Прежде чем приступить к их обсуждению, кратко рассмотрим другие хорошие акцепторы Михаэля, которые менее важны, но иногда тоже используются. Хорошими акцепторами Михаэля являются сложные эфиры, поскольку они не очень электрофильны. Ненасыщенные амиды еще менее электрофильны и образуют продукты сопряженного присоединения даже в реакциях с литиевыми енолятами.



Тот факт, что это соединение является N,N-диметиламидом, должен напомнить вам об использовании этого типа ненасыщенных амидов в реакциях замещения у карбонильной группы под действием RLi (гл. 12, т. 1).

Если при использовании всех этих ухищрений енолят все же не вступает в реакцию сопряженного, а не прямого присоединения, то можно попробовать ввести дополнительный анион-стабилизирующий заместитель в α -положение.

Ниже приведены некоторые реагенты, пригодные для этой цели. В каждом случае дополнительную группу (CO_2Et , SPh , SOPh , SO_2Ph , SiMe_3 и Br) можно удалить после завершения сопряженного присоединения.



Однако из большинства α,β -ненасыщенных кетонов можно получать продукты сопряженного присоединения, если правильно выбрать эквивалент енол(ят)а и условия реакции. Теперь необходимо рассмотреть наилучшие акцепторы Михаэля, их реакции и способы их получения.

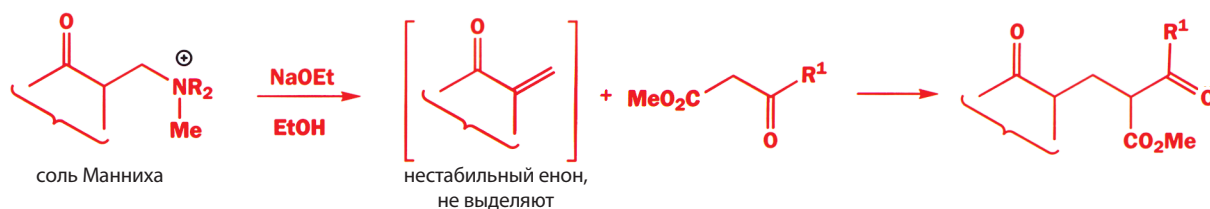
Реакция Манниха – способ получения стабильных эквивалентов экзо-метиленовых кетонов

Ключевыми субстратами для реакций сопряженного присоединения являются α,β -ненасыщенные карбонильные соединения. Если двойная связь находится внутри цепи или цикла, эти соединения легко получить различными методами, включая альдольную реакцию. Такие соединения обычно устойчивы, и их можно хранить достаточно долгое время для последующего использования. Но если двойные связи находятся в экзо-положении цикла или цепи (экзо-метиленовые соединения), отсутствие пространственных затруднений делает их чрезвычайно чувствительными к атаке нуклеофилов (и радикалов). Эта высокая реакционная способность – именно то, что требуется для проведения сопряженного присоединения, но экзо-метиленовые соединения неустойчивы и склонны к полимеризации или разложению.



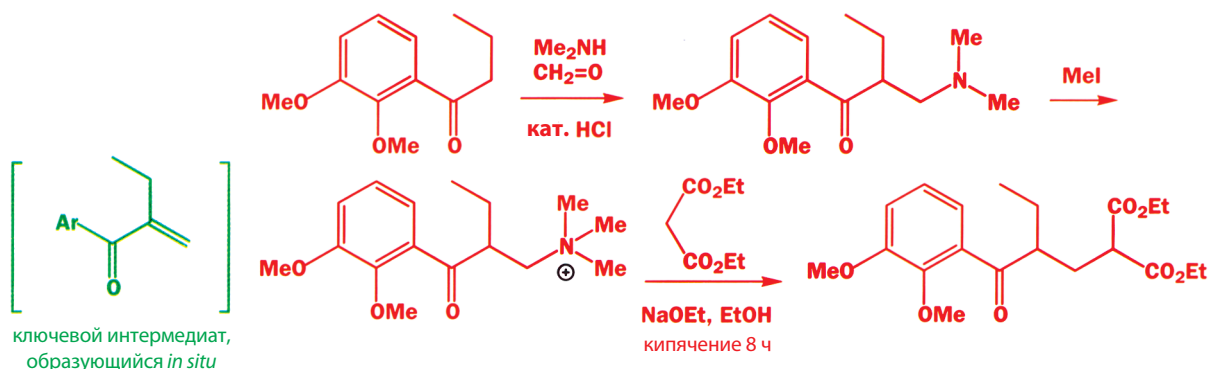
Лучший метод получения этих важных интермедиатов – реакция Манниха (гл. 27). Соединение хранят в виде устойчивого основания Манниха, а нестабильный енон высвобождают элиминированием третичного амина под действием основания. Подобные условия подходят и для элиминирования, и для сопряженного присоединения. Таким образом, экзо-метиленовые соединения могут быть получены прямо в реакционном сосуде и немедленно введены в реакцию с нуклеофильным енол(ят)ом. Суммарная реакция (от β -аминокарбонильных к 1,5-дикарбонильным соединениям) внешне выглядит как замещение, но в действительности механизм включает последовательные стадии элиминирования и сопряженного присоединения.

■ Механизм элиминирования был приведен в гл. 27, а механизм сопряженного присоединения – в гл. 19 и ранее в этой главе.

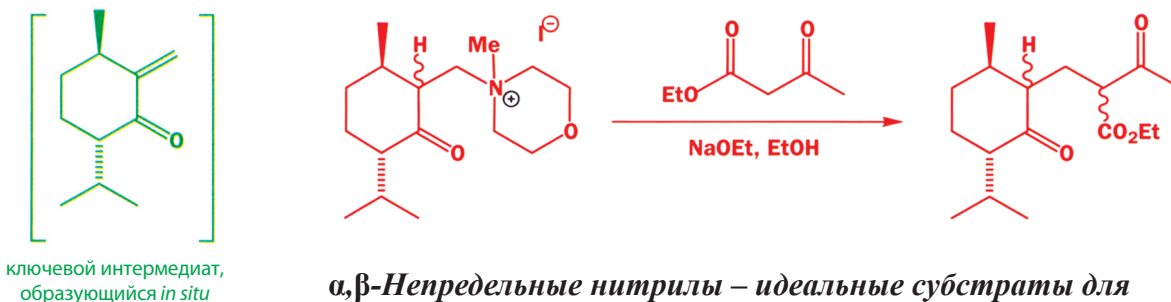


Использование реакции Манниха в сопряженном присоединении

Как третичные амины, так и четвертичные аммониевые соли можно использовать в виде стабильных эквивалентов *экзо*-метиленовых соединений. В первом примере, приведенном ниже, основание Манниха на основе диметиламина сначала было прометиловано метилиодидом, а затем введено в реакцию сопряженного присоединения. При элиминировании триметиламина, который удаляется из кипящего этанола в виде газа, высвобождается *экзо*-метиленовый кетон, в котором метиленовая группа находится в *экзо*-положении цепи. Диэтилмалонат быстро вступает в сопряженное присоединение к стабилизированному еноляту, и образуется продукт реакции.



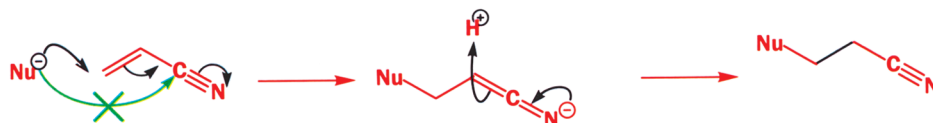
Циклические кетоны с *экзо*-метиленовыми группами можно получить аналогичным методом и использовать *in situ*. В качестве удобного вторичного амина в реакции Манниха часто применяют морфолин. Получающийся аминокетон можно затем прометиловать и ввести в последовательность реакций элиминирования – присоединения со стабилизированными енолятами, например с производным этилацетоацетата. Данное исходное соединение получают из природного ментона, и то, что в результате реакции образуется смесь диастереомеров, неважно, поскольку продукт используется далее в реакции аннелирования по Робинсону (см. ниже).



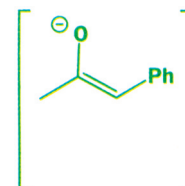
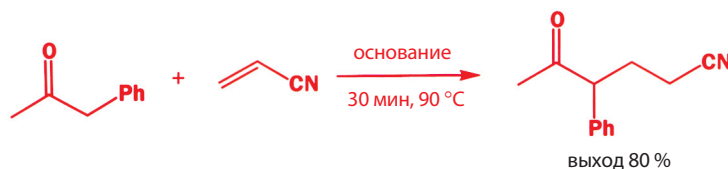
α,β -Непрелые нитрилы – идеальные субстраты для сопряженного присоединения

Нитрильная группа менее реакционноспособна по отношению к прямой атаке нуклеофилов, чем родственная ей карбонильная группа, но так же способна стабилизировать отрицательный заряд на соседнем атоме углерода, как это происходит в случае енолятов. Двойные связи, сопряженные с цианогруппами, активированы, таким образом, к нуклеофильной атаке, причем реакцию не осложняет конкурирующее прямое присоединение к активирующей группе.

■ Селективная активация действием нитрильной группы также использовалась в реакциях алкилирования енолятов (гл. 27).

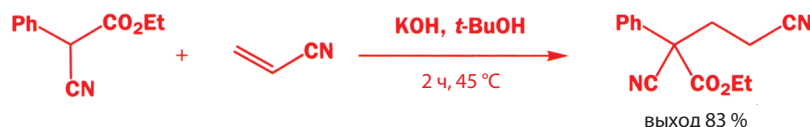


Региоселективность образования еноля контролируется обычными факторами; так, метилбензилкетон образует при взаимодействии с металлическим натрием наиболее устойчивый енолят. Этот енолят гладко и быстро вступает в реакцию сопряженного присоединения к незамещенному в β -положении и, следовательно, очень реакционноспособному акрилонитрилу.



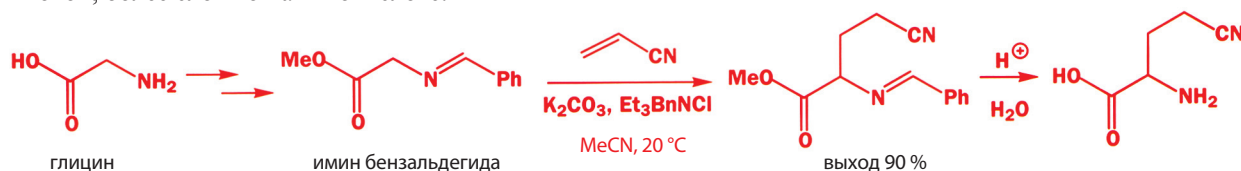
промежуточно образующийся термодинамический енолят

Цианогруппа может также быть стабилизирующей анион группой в нуклеофиле. Если в молекуле при этом имеется еще и сложноэфирная группа, то кислотность отщепляемого при енолизации протона повышается настолько, что в качестве основания можно использовать гидроксид калия.



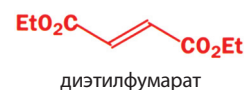
Простейшая аминокислота глицин могла бы быть идеальным исходным соединением для синтеза более сложных аминокислот, но она не способна легко образовывать енолы или еноляты. Соответствующий метиловый эфир имина бензальдегида имеет две электроноакцепторные группы, способствующие стабилизации енолята и делающие возможным сопряженное присоединение акрилонитрила. В качестве основания используют твердый карбонат калия с добавлением четвертичного хлорида аммония в качестве катализатора фазового переноса. Простой гидролиз акилированного продукта приводит к новой, более сложной аминокислоте.

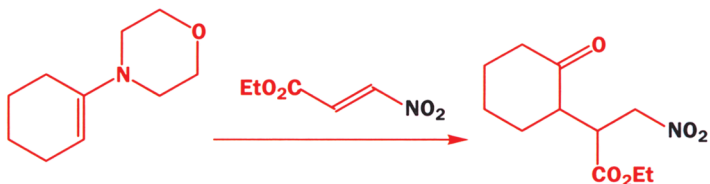
► Акрилонитрил ($\text{CH}_2=\text{CHCN}$) – один из лучших акцепторов Михаэля в реакциях с енол(ят)ами. Эта реакция называется **цианэтированием**, так как в результате к енол(ят)у добавляется группа $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$.



Нитрогруппа – более мощный ориентант сопряженного присоединения, чем карбонильная группа

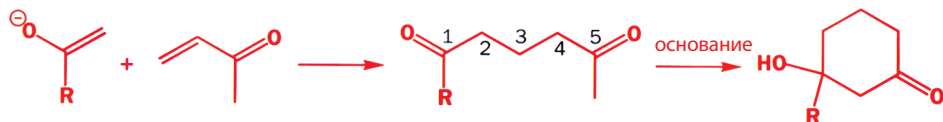
Выше было показано, что две сложноэфирные группы в диэфирах фумаровой кислоты способствуют сопряженному присоединению. Но что происходит, если на концах двойной связи $\text{C}=\text{C}$ акцептора Михаэля находятся две различные группы? В таком случае необходимо определить, какая из групп является более электроноакцепторной. В рассмотренном далее примере определить это не составляет никакого труда. Нитрогруппа по своему электроноакцепторному действию подобна двум карбонильным группам (т. 1, с. 273), поэтому сопряженное присоединение в данном случае протекает в β -положение к нитрогруппе.



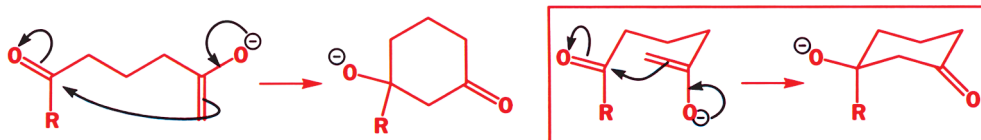


Сопряженное присоединение с последующей циклизацией – метод получения шестичленных циклов

В реакциях присоединения енолята к α,β -непредельному карбонильному соединению по Михаэлю обычно образуется 1,5-дикарбонильное соединение. Две реакционноспособные карбонильные группы разделены тремя другими углеродными атомами, поэтому в реакции внутримолекулярной альдольной конденсации возникает благоприятная возможность для образования цикла. Одна из карбонильных групп действует как электрофил, а другая образует нуклеофильный енолят, и такая циклизация приводит к образованию шестичленного цикла.

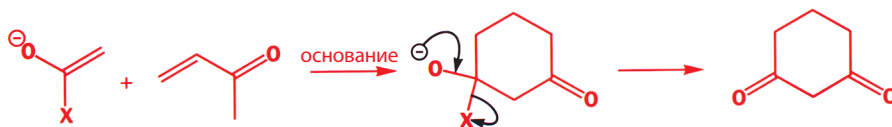


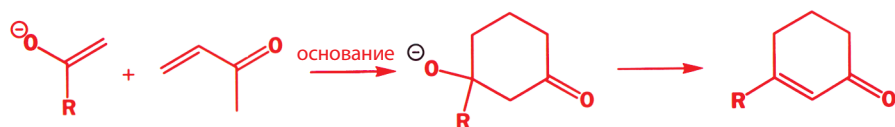
Изобразить образование этого цикла при помощи изогнутых стрелок нелегко, поскольку цепь атомов углерода сама по себе изогнута, и сложно изобразить происходящую реакцию в плоскости бумаги. Однако полезно вспомнить, что истинной структурой шестичленных циклов является конформация кресла. Используя структуру продукта в качестве темплаты для изображения переходного состояния и реагирующей конформации исходного соединения, легко изобразить происходящий процесс.



механизм, изображающий реагирующую молекулу в конформации молекулы продукта

Тонкие особенности природы участвующих карбонильных групп определяют, что происходит дальше. Если R – хорошая уходящая группа (OR, Cl и т. п.), то тетраэдрический интермедиат распадается, образуя кетогруппу, а в качестве продукта реакции – 1,3-дикетон. Синтез димедона (показанный далее в этой главе) – пример такого процесса, в котором уходящей является алкоксигруппа. Если же R – алкильная или арильная группа, то отщепления R не происходит и циклизация протекает как внутримолекулярная альдольная реакция. Дегидратация продукта приводит к устойчивому конечному продукту – α,β -ненасыщенному кетону.

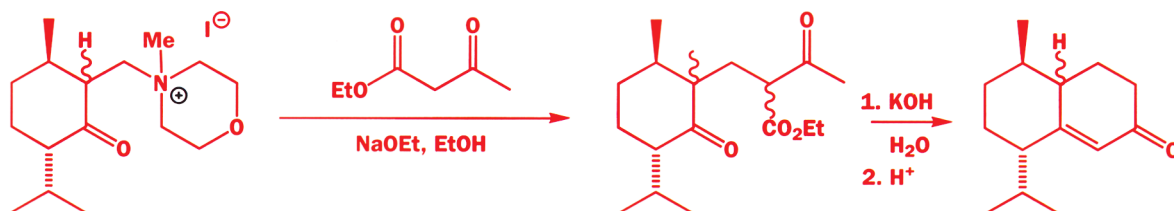




Аннелирование по Робинсону – результат сопряженного присоединения с последующей альдольной конденсацией

Условия проведения альдольной реакции очень похожи на те, которые требуются для осуществления сопряженного присоединения. Поэтому удобно проводить реакции сопряженного присоединения и альдольной конденсации последовательно без выделения каких-либо промежуточных соединений. Описывая несколькими страницами ранее присоединение по Михаэлю, мы не упоминали о возможности проведения таких последовательных превращений. В действительности продуктом, выделяемым из реакционной смеси, оказывается енон, который образуется в результате реакции циклизации.

► Термин **аннелирование** означает образование цикла.



Последовательность присоединение по Михаэлю–альдольно-кетоновая конденсация, приводящая к образованию нового шестичленного цикла, называется **аннелированием по Робинсону**. На самом деле Робинсон высказал идею использования в сопряженном присоединении продукта реакции Манниха. К настоящему времени имеются тысячи примеров использования данной реакции для получения всех типов соединений, в особенности стероидов (гл. 49, т. 3).

Главным условием протекания аннелирования по Робинсону является присоединение по Михаэлю енолята к енону, который имеет второй енолизизируемый атом углерода с другой стороны кетогруппы. Классическим еноном в этой реакции является бутенон (метилвинилкетон), а классическим примером аннелирования по Робинсону – синтез циклов А и В стероидных ядер.

■ Сэр Роберт Робинсон (1886–1975), лауреат Нобелевской премии 1947 г., осуществил многие известные синтезы, работая в Ливерпуле и Оксфорде. В его честь названы две реакции: аннелирование и синтез тропинона (гл. 51, т. 3). Он был блестящим изобретателем и впервые использовал расчетные методы при планировании химического синтеза.

Аннелирование по Робинсону

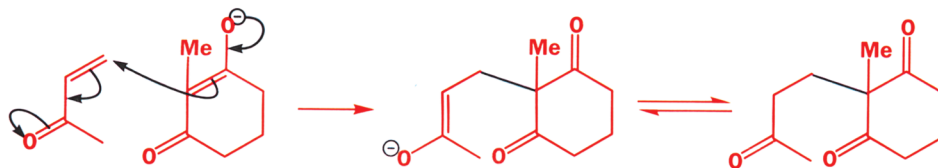


Три известные стадии механизма аннелирования по Робинсону

Механизм аннелирования по Робинсону объединяет две важные реакции, и здесь мы приведем все стадии этого механизма шаг за шагом. Первая стадия реакции – образование устойчивого енолята, здесь енолята 1,3-дикетона, и его сопряженное присоединение к енону. Енолят продукта находится в равновесии с трикетонной формой.

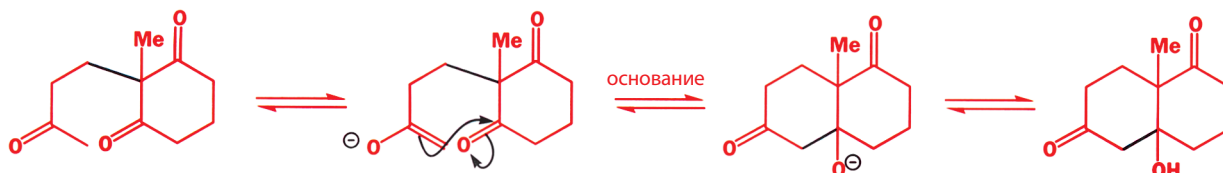


Стадия 1 механизма аннелирования по Робинсону: сопряженное присоединение



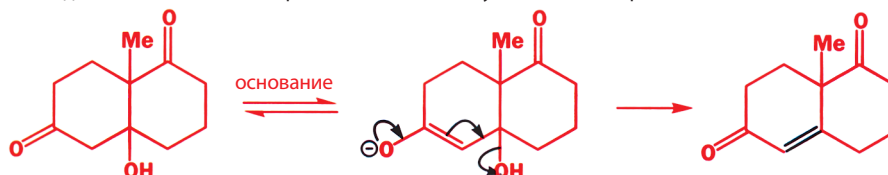
Вторая стадия – образование нового енолята с другой стороны кетогруппы по сравнению с первой стадией. Заметим, что исходный енолят (интермедиат реакции сопряженного присоединения) может циклизироваться только с образованием неустойчивого четырехчленного цикла, так что если бы и протекала такая циклизация, она была бы обратимой. Следующий интермедиат, альдольный продукт, часто выделяют в качестве продукта реакции аннелирования по Робинсону.

Стадия 2 механизма аннелирования по Робинсону: внутримолекулярная альдольная конденсация



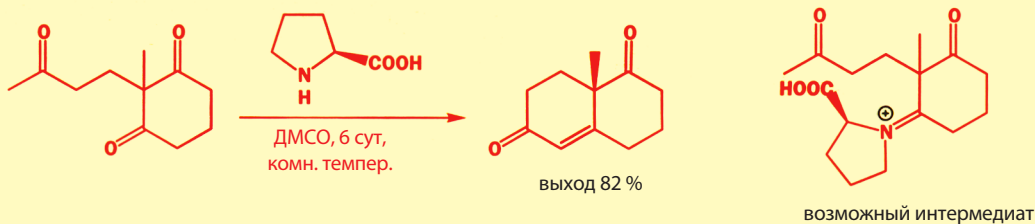
Третья заключительная стадия – дегидратация альдоля в E1cB-реакции с участием соседней карбонильной группы, аналогично тому, как это происходит в обычной альдольно-кетоновой конденсации (гл. 27). Отщепление протона происходит из того же положения, по которому происходило образование последнего енолята.

Стадия 3 механизма аннелирования по Робинсону: E1cB-элиминирование

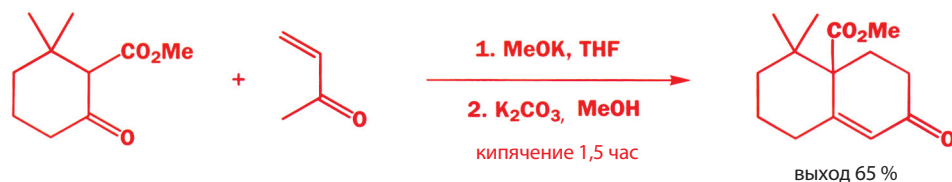


Энантиоселективное аннелирование по Робинсону

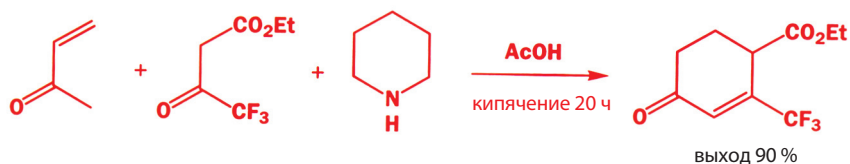
Этот особый продукт аннелирования по Робинсону представляет собой важный интермедиат в синтезе природных соединений. Природные вещества существуют в виде единственных энантиомеров, поэтому важно, чтобы получаемый продукт тоже был энантиомерно чистым. Замечательно эффективный метод его получения состоит в использовании (S)-пролина в качестве катализатора на заключительной стадии процесса асимметрической альдольно-кетоновой конденсации. Выделенный продукт имел высокую степень оптической чистоты. Предположительно, пролин образует являющийся электрофилом в реакции иминиевый ион, который одновременно служит и источником асимметрии. С другими примерами реакций асимметрического синтеза вы познакомитесь в гл. 45, т. 3.



Каждая стадия аннелирования по Робинсону контролируется различными способами, которые вы уже знаете. На стадии сопряженного присоединения α,β -ненасыщенным карбонильным соединением обычно являются или бутенон, или другой кетон – хороший акцептор Михаэля. Значительно более разнообразны енольные эквиваленты. Популярны соединения с 1,3-дикарбонильными группами, так как сложноэфирные группы можно легко ввести в кетоны, а после проведения реакции удалить гидролизом с последующим декарбоксилированием. Кетозфиры гладко реагируют в реакциях аннелирования по Робинсону. Сложноэфирная группа стабилизирует енолят, но не является слишком электрофильной. В приведенном ниже примере MeOK использован как основание в реакции сопряженного присоединения, а для катализа альдольно-кетоновой конденсации можно применить и более слабое основание.

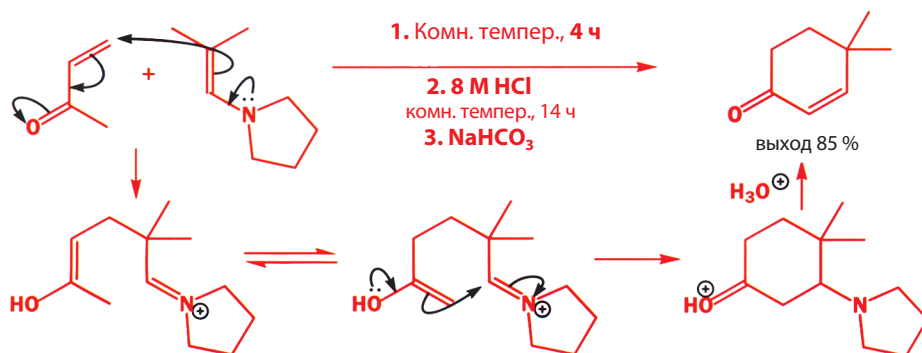


Для енолизации большинства 1,3-дикарбонильных соединений пригодно даже очень слабое основание. Можно использовать, например, комбинацию пиперидина и уксусной кислоты, образующую мягкую буферную систему, которая активирует как сопряженное присоединение, так и альдольную реакцию. Трифторметилкетон исключительно электрофилен, и поэтому альдольно-кетоновая конденсация протекает очень энергично.



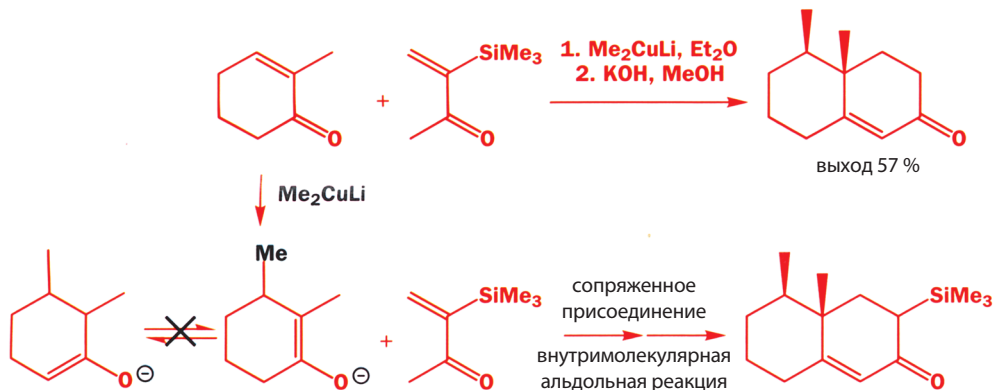
Енамины – хорошие енольные эквиваленты в реакциях аннелирования по Робинсону

Если енольным компонентом является альдегид, то никакой из рассмотренных выше методов проведения реакции не пригоден, а необходимо использовать енамины или силиловые эфиры енолов. Енамины – великолепные нуклеофильные компоненты, а иминиевые ионы, которые образуются в результате сопряженного присоединения, могут быть электрофильным компонентом



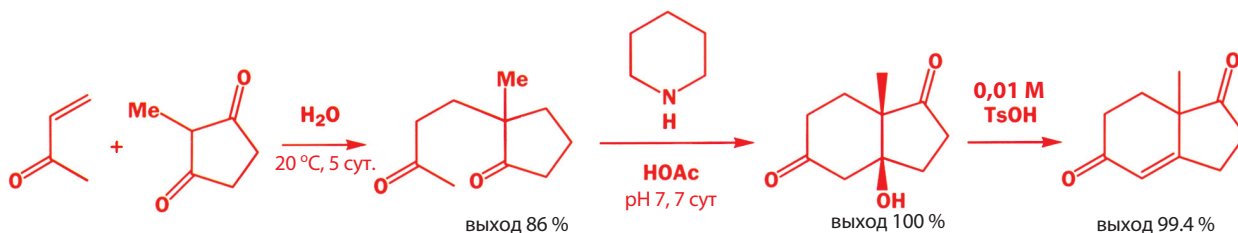
в реакции циклизации. Катализируемый кислотой гидролиз β -аминокетона приводит к регенерации амина, который использовался для получения исходного енамина, и к образованию циклогексанонового продукта. В приведенном выше примере в образующемся цикле возникает четвертичный углеродный центр.

Дополнительная стабилизирующая анион группа при α -углеродном атоме α,β -непредельного карбонильного соединения позволяет расширить круг используемых енолятных нуклеофилов. Особенно важна возможность применения енолятов, существующих в виде равновесной смеси региоизомеров с большим преобладанием одного из них, поскольку в этом случае сопряженное присоединение становится практически необратимым. Очень эффективно использование триметилсилильной группы, поскольку она стабилизирует енолятный интермедиат реакции сопряженного присоединения и легко удаляется на последующих стадиях реакции. Сопряженное присоединение Me_2CuLi к циклогексенону в приведенном ниже примере приводит к образованию новой углерод-углеродной связи и еноляту определенной региохимии. В присутствии источника протонов еноляты могли бы находиться в равновесии, но при использовании триметилсилилзамещенного енона равновесные превращения практически не происходят, и аннелирование по Робинсону создает два дополнительных асимметрических центра.



Более общий способ избежать побочных реакций при проведении сопряженного присоединения – метод, предложенный самим Робинсоном. Он заключается в замене енона на основание Манниха или соль Манниха, как уже упоминалось в данной главе. Такая методика гарантирует очень короткое время существования необходимого енона в реакционной смеси.

Стадии альдольной циклизации и дегидратации иногда проводят отдельно от сопряженного присоединения. Это в некоторой степени влияет на условия проведения реакции. Очень мягкие условия в приведенном ниже примере позволили провести каждую стадию отдельно и с хорошим выходом. Отметим, что такие исключительно мягкие условия реакции сопряженного присоединения (всего лишь смешивание с водой!) возможны только потому, что в енольном компоненте присутствуют две карбонильные группы.



Мы уделили так много внимания аннелированию по Робинсону, поскольку оно действительно является важной реакцией. Тем не менее оно достаточно просто для понимания, поскольку каждая стадия сама по себе представляет собой хорошо известную реакцию. Вторая стадия протекает так легко, потому что она является внутримолекулярной.

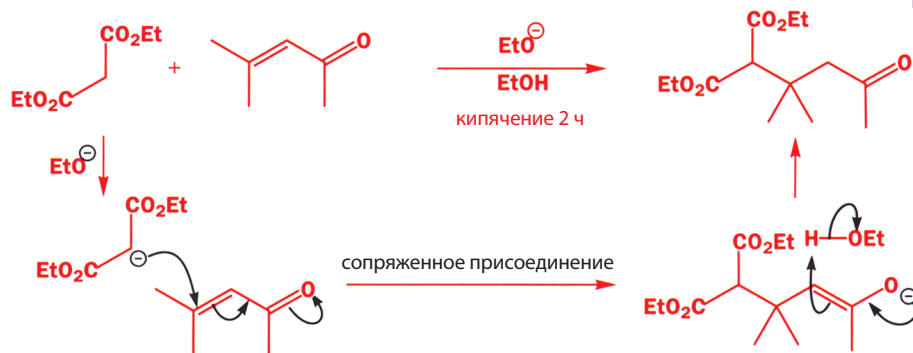
Сопряженное присоединение с последующей сложноэфирной конденсацией Кляйзена – способ получения циклических дикетонов

Первым примером енола, который мы рассмотрели в начале гл. 21, был устойчивый енол димедона – 5,5-диметилциклогекса-1,3-диона. Этот шестичленный цикл получают способом, очень похожим на реакцию аннелирования по Робинсону. Единственное различие состоит в стадии циклизации, которая представляет собой сложноэфирную конденсацию Кляйзена, а не альдольно-кетоновую конденсацию.

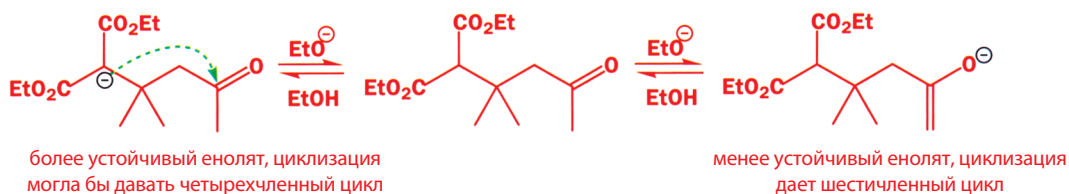


Димедон имеет тривиальное название, поскольку его настолько легко было получить, что он был открыт в самом начале истории органической химии. Первая стадия синтеза – сопряженное присоединение диэтилмалоната к ненасыщенному кетону мезитилоксиду (4-метилпент-3-ен-2-ону; имеет тривиальное название по той же причине). В качестве основания использован этилат-ион, поскольку в этом случае нуклеофильное замещение по сложноэфирной группе просто регенерирует исходное соединение.

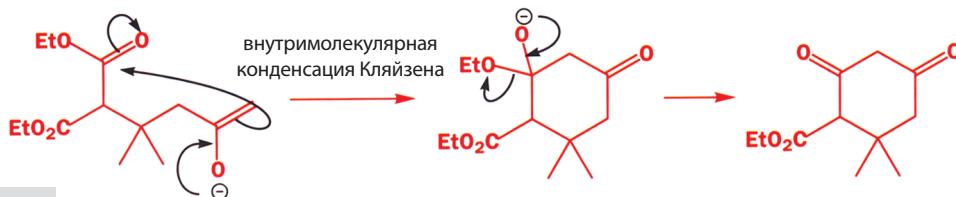
► В виде исключения мы изобразили енолят диэтилмалоната в виде карбаниона. Это обычно не рекомендуют делать, но в данном случае, когда отрицательный заряд делокализован между двумя сложноэфирными группами, такое изображение относительно безобидно.



В условиях реакции продукт будет существовать в виде стабильного енолята, но циклизация этого енолята приводила бы к образованию четырехчленного цикла, так что она обратима. Циклизация второго возможного енолята, образующегося при енолизации метильной группы на другом конце цепи, приводит к образованию шестичленного цикла, и такая реакция происходит.

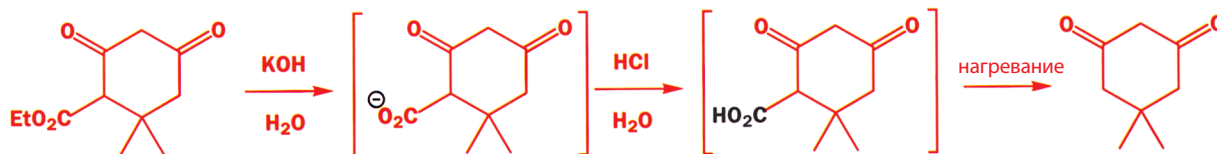


В целом механизм этой реакции похож на механизм аннелирования по Робинсону, но теперь циклизация происходит при атаке еноля кетона на сложноэфирную группу (неважно, какую, так как они эквивалентны) и таким образом является внутримолекулярной сложноэфирной конденсацией Кляйзена (гл. 28). Интермедиат следует перерисовать так, как изображено ниже, чтобы удобно было изображать реакцию циклизации.



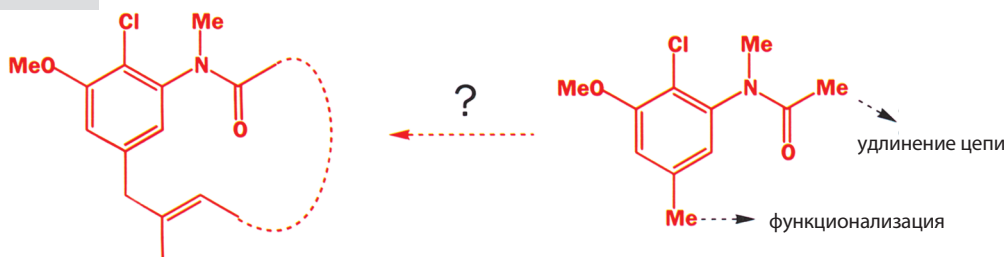
■ Декарбоксилирование свободных кислот протекает быстрее, чем декарбоксилирование карбоксилат-анионов (гл. 26).

В условиях реакции интермедиат существует в виде стабильного еноля. Далее в реакционную смесь добавляют водный КОН и кипятят ее, чтобы гидролизовать оставшуюся сложноэфирную группу. При подкислении HCl происходит декарбоксилирование и образуется димедон.

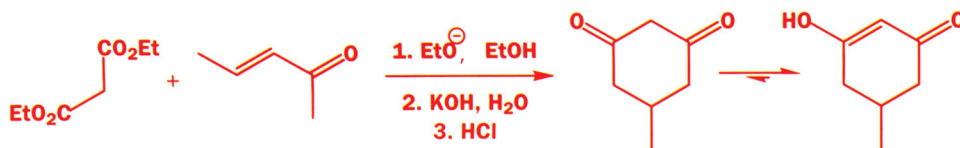


■ Полученное ароматическое соединение имеет иную структуру, чем та, что была представлена в конце гл. 22: оно имеет большее сходство с природным веществом и является альтернативным исходным соединением.

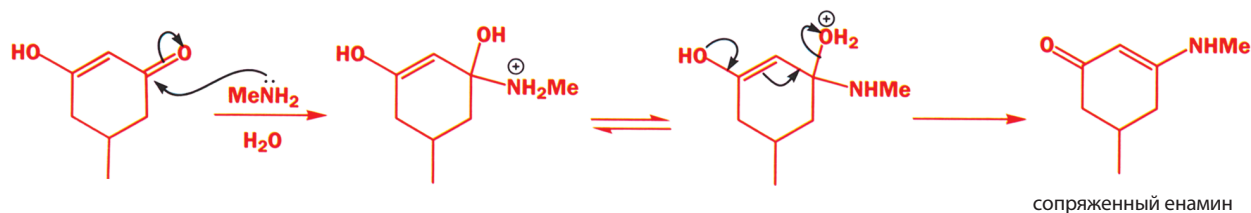
Все операции протекают в одной колбе, как и при аннелировании по Робинсону. Димедон выделяют в виде кристаллического енола с выходом 84 %. Данная реакция не получила такого широкого распространения, как аннелирование по Робинсону, но она используется для получения ароматического соединения – исходного вещества в синтезе мейтенсина (обсуждался в конце гл. 22).



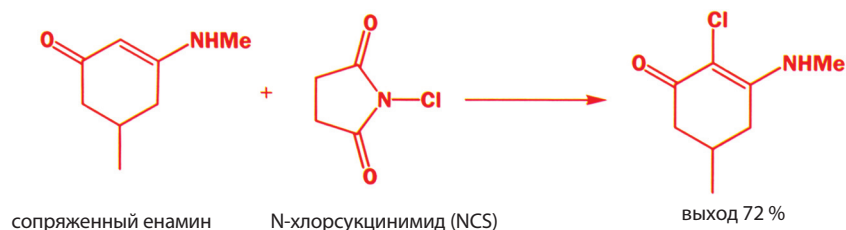
Ключ к синтезу этого соединения – проведение реакции конденсации, подобной использованной в синтезе димедона, в результате которой получается цикл с группами OMe, N и Me в 1-, 3- и 5-положениях. Если мы осуществим сопряженное присоединение енона, имеющего только одну метильную группу при двойной связи, то получится именно то, что необходимо.



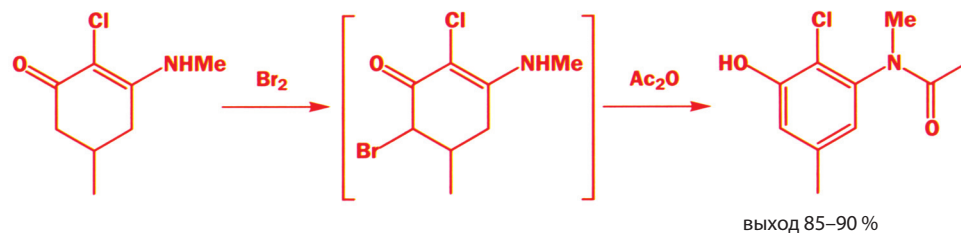
Енольная форма продукта уже несколько напоминает необходимую молекулу. Следующая стадия – присоединение MeNH_2 . Даже при использовании водного раствора (MeNH_2 доступен в виде 40 %-ного водного раствора) енамин образуется очень легко, поскольку он является сопряженным, подобно енолу. Енамин также представляет собой кристаллическое вещество и образуется с выходом 70 %.



Теперь необходимо ввести атом хлора прямым хлорированием енамина N-хлорсукцинимидом. Этот источник электрофильного хлора реагирует по тому же механизму, по которому с енолами реагируют галогены (гл. 21).



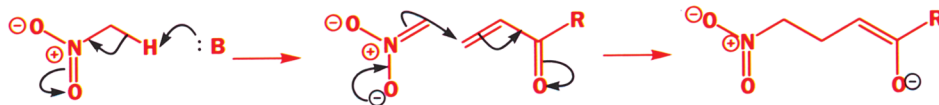
Теперь настало время провести ароматизацию цикла. Если изобразить кетон в его енольной форме, то в цикле уже имеются две двойные связи; bromирование и последующее элиминирование HBr могло бы привести к образованию третьей двойной связи. Эту реакцию проводят, добавляя бром и затем уксусный ангидрид. В результате образуется бензольный цикл, и одновременно ацетилируется аминогруппа.



Нитроалканы в сопряженном присоединении

До сих пор в данной главе мы концентрировали внимание на сопряженном присоединении анионов, стабилизированных карбонильными группами. Высоко-стабилизированные анионы, например образующиеся из β -дикарбонильных соединений, представляют собой хорошие нуклеофилы для этого важного класса реакций. Их достоинством является значение pK_a кислотного протона, которое позволяет легко образоваться еноляту, помогает сделать обратимой нежелательную альдольную реакцию и способствует переносу протона в каталитическом варианте проведения реакции. Нитрогруппа – настолько сильный акцептор электронов, что одна такая группа по влиянию на pK_a соседней связи

C—H эквивалентна двум карбонильным группам (гл. 26). Таким образом, если β -дикарбонильные соединения хороши для сопряженного присоединения и наш анализ причин этого правилен, можно ожидать, что нитроалканы будут также хорошими нуклеофилами в реакциях сопряженного присоединения. И это действительно так. Первой стадией реакции является катализируемое основанием сопряженное присоединение.



► При написании механизма реакции всегда изображайте развернутую структурную формулу нитрогруппы.

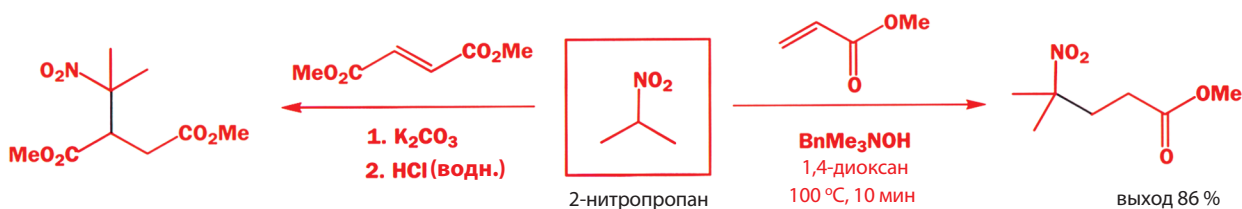
Получающийся в качестве интермедиата енолят-ион намного более основен, чем анион нитросоединения. Поэтому он отщепляет протон от нитросоединения и образует вторую молекулу аниона, реагирующую аналогично первой.



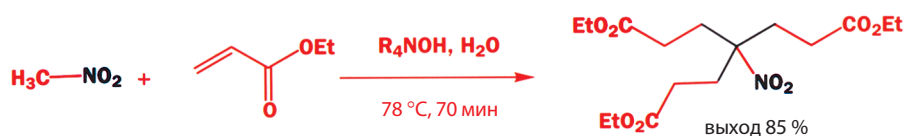
Ацидифицирующий эффект нитрогруппы настолько велик, что для катализа этой реакции можно использовать даже мягкие основания. При этом селективно отщепляется протон от соседнего с нитрогруппой атома углерода и предотвращаются побочные реакции, включая альдольную конденсацию карбонильного компонента. В общем случае в качестве оснований используются амины, четвертичные гидроксиды аммония и фториды. Даже основной оксид алюминия катализирует протекающее с количественным выходом присоединение этого бензильного нитроалкана к циклогексенону при комнатной температуре!



Анионы нитросоединений с легкостью образуют четвертичные центры в реакциях присоединения к α,β -ненасыщенным моно- и диэфирам карбоновых кислот. Различие между кислотностью протонов при соседнем с нитрогруппой углеродном атоме и протонов при атоме углерода, соседнем со сложноэфирной группой в продукте реакции, а также очень мягкие основные условия позволяют быть уверенными в том, что нежелательная конденсация Кляйзена не будет протекать.

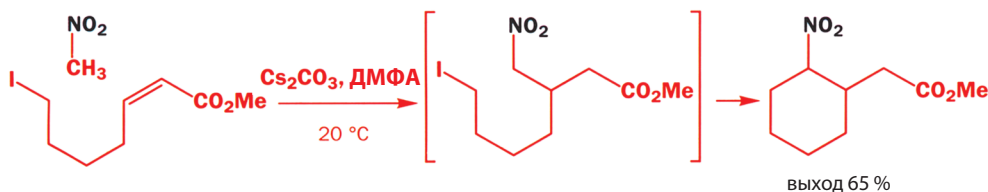


В более жестких условиях нитрометан легко вступает в многократное сопряженное присоединение в реакции с избытком сложного эфира.



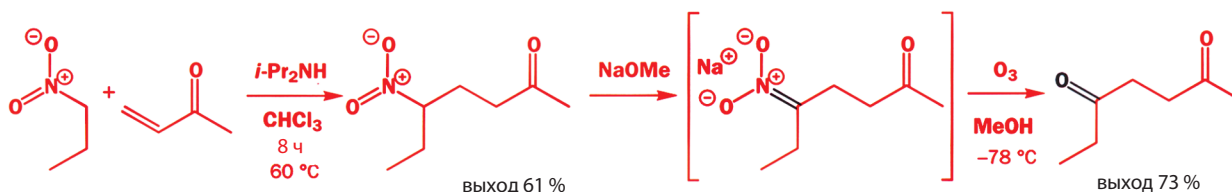
Сопряженное присоединение нитроалканов можно использовать в комбинации с другими реакциями

Эффективность сопряженного присоединения нитросоединений делает их идеальными для использования в комбинации с другими реакциями при образовании нескольких связей за одну реакцию. В последнем примере было показано трижды протекающее сопряженное присоединение. В приведенном ниже примере показана комбинация сопряженного присоединения и внутримолекулярного сопряженного присоединения с образованием шестичленного цикла. В качестве основания на этой стадии используется CsCO_3 . Цезий, наиболее электроположительный из реально доступных металлов, образует только ионные соединения, и поэтому карбонат-ион может в полной степени проявить свою основность. При депротонировании продукта сопряженного присоединения по соседнему с нитрогруппой положению образуется шестичленный цикл.



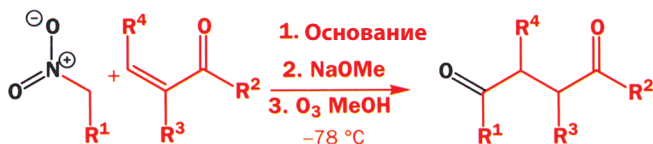
Нитрогруппу после реакции сопряженного присоединения можно превратить в другие полезные функциональные группы. Ее восстановление дает первичные амины, а гидролиз приводит к кетонам. Гидролиз нитрогрупп известен под названием **реакция Нефа**. Можно получить стабилизированный нитрогруппой анион в присутствии основания (например, гидроксида натрия), и затем гидролизовать продукт серной кислотой. Но эти условия слишком жесткие для многих субстратов (и продуктов), поэтому иногда желательно применять более мягкие методы. Один из них заключается в замене обработки кислотой озonoлизом нитроенолята при низкой температуре.

Катализируемое основанием сопряженное присоединение нитропропана к метилвинилкетону приводит к нитрокетону. После образования соли при действии метилата натрия следует окислительное расщепление связи $\text{C}=\text{N}$ озоном. В результате образуется дикетон, который в данном случае был выделен до вступления в последующие альдольные конденсации.



Озонолиз описан в гл. 35 (т. 3).

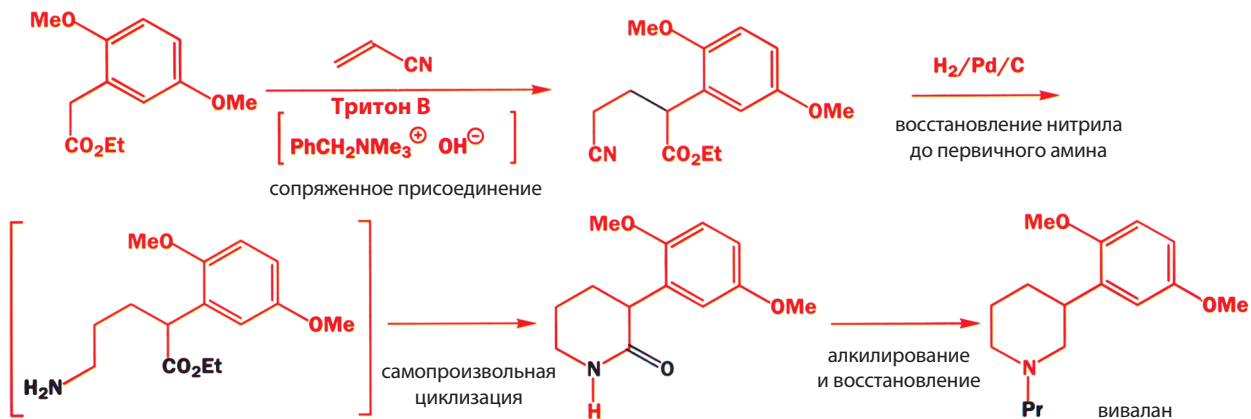
Это хороший общий метод синтеза 1,4-дикетонов, которые трудно получить другими способами. Как и в других реакциях сопряженного присоединения, здесь можно использовать различные легко доступные замещенные еноны.



Синтез вивалана – лекарственного препарата, воздействующего на химические процессы, протекающие в мозге

Мы закончим эту главу описанием простого промышленного синтеза молекулы лекарственного препарата вивалана. Синтез включает четыре реакции, с которыми вы уже знакомы: сопряженное присоединение енолята к акрилонитрилу, восстановление нитрила до первичного амина, алкилирование и восстановление амида. Последовательность включает также еще одну реакцию – циклизацию в амид, но она протекает самопроизвольно. Эти простые реакции очень важны.

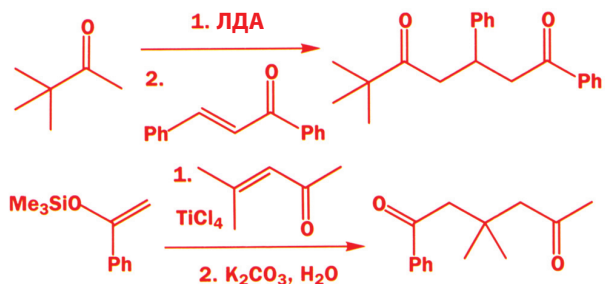
Синтез вивалана



Это последняя глава в серии глав (гл. 26–28), посвященных химии енолов и енолятов и особенно их использованию для образования новых связей C–C. В гл. 30 мы используем изученные реакции при планировании синтеза и попытаемся ответить на возможный вопрос: «Как был спланирован синтез вивалана?»

Задачи

1. Напишите механизмы следующих реакций, уже встречавшихся в данной главе:



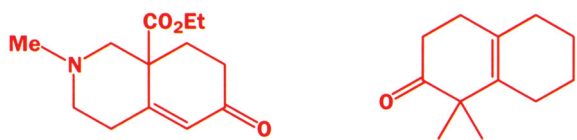
2. Предложите пути синтеза следующих соединений:



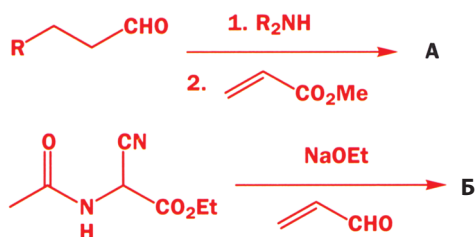
3. Предложите два различных подхода к синтезу приведенных ниже соединений с использованием сопряженного присоединения енол(ят)ов. Какой из них предпочтителен?



4. Воспользуйтесь аннелированием по Робинсону для получения следующих соединений:



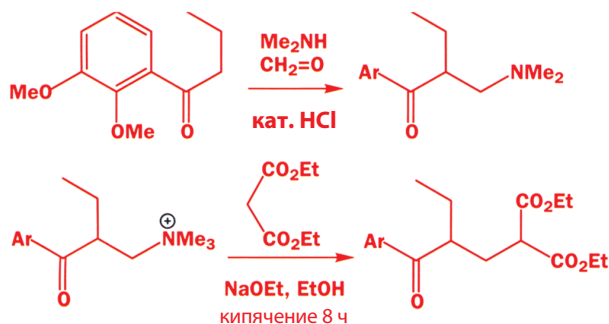
5. Предскажите, какой продукт образуется в приведенных ниже реакциях сопряженного присоединения.



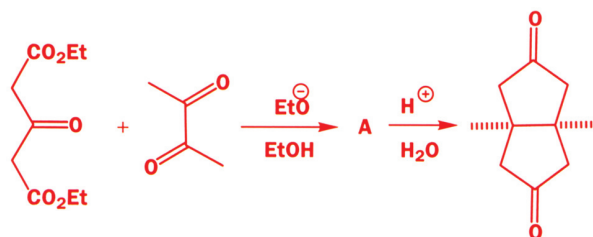
6. Предложите механизм следующих реакций, прокомментировав все виды селективности:



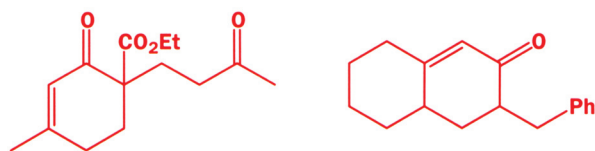
7. Эти примеры использования реакции Манниха уже приводились в данной главе. Изобразите подробный механизм двух ключевых стадий, показанных здесь:



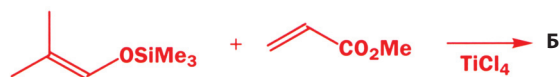
8. Приведенный ниже симметричный бициклический кетон легко получить в две стадии из простых предшественников. Какова структура интермедиата и каков механизм реакции?



9. Предложите пути получения следующих соединений, используя реакции сопряженного присоединения енол(ят)ов:

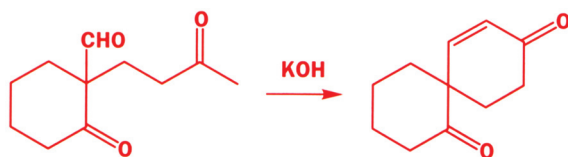


10. Идентифицируйте продукт следующей реакции и предложите механизм его образования:



Б ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$)
 $\nu_{\text{макс}}(\text{см}^{-1})$: 1745, 1730;
 $\delta_{\text{C}}(\text{м. д.})$: 202, 176, 62, 48, 34, 22 и 15;
 $\delta_{\text{H}}(\text{м. д.})$: 1,21 (6H, s), 1,8 (2H, t, J 7 Гц),
 2,24 (2H, t, J 7 Гц), 4,3 (3H, s) 10,01 (1H, s).

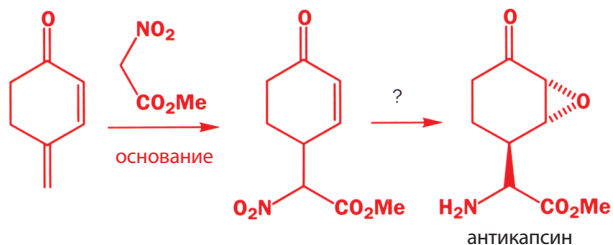
11. Предложите синтез исходного соединения для приведенной ниже реакции, механизм этой реакции и объясните селективность.



12. Предложите механизм следующей реакции:



13. Предложите механизм приведенной ниже реакции. Как превратить продукт, образующийся в результате этой реакции, в антибиотик антикапсин?



Возвращаясь к прочитанному

- Химия карбонильных соединений (гл. 6, 12 и 14)
- Сопряженное присоединение (гл. 10)
- S_N1 - и S_N2 -реакции (гл. 17)
- Электрофильное ароматическое замещение (гл. 22)

Обсуждаемые проблемы

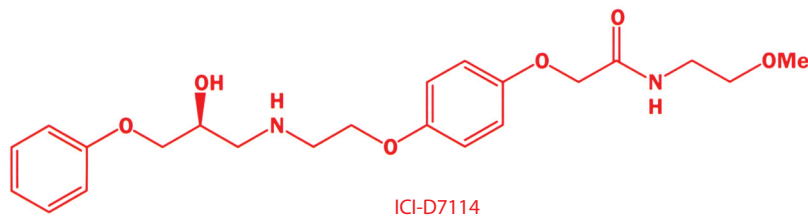
- Синтез и ретросинтез
- Ретросинтетический анализ
- Получение аминов и простых эфиров
- Что такое синтоны?
- Выбор: какие связи C–C создавать
- Одновременная разборка двух связей наилучшее решение
- Логическое планирование в химии енолятов

Заглядывая в перед

- Диастереоселективность (гл. 33–34)
- Перициклические реакции (гл. 35–36)
- Синтез ароматических гетероциклов (гл. 44)
- Асимметрический синтез (гл. 45)
- Природные соединения (гл. 51)

Созидающая химия

Химия более всех других наук является созидающей наукой. Почти все, что было изложено в предыдущих разделах данной книги, имело одну цель – научить вас получать молекулы. Созданием молекул по той или иной причине занимается большинство химиков. Хотя некоторые из огромного числа лекарственных препаратов можно выделить из растений или морских животных, подавляющее большинство их создается химиками в лабораториях. Ряд красящих веществ можно выделить экстракцией из растительного сырья; но большинство важнейших устойчивых красителей получены химиками в лабораториях. Синтетические полимеры, созданные химиками, – дешевая и доступная альтернатива каучуку. Широкое использование ПВХ (поливинилхлорида) в качестве изолирующего материала для электрических проводов позволило предотвратить многие пожары и сохранить множество человеческих жизней несмотря на многочисленные нападки в прессе. Питание – жизненно важный для человека процесс, а использование пестицидов позволяет современному сельскому хозяйству вырастить достаточное количество пищевых продуктов для удовлетворения потребности человека в пище. Улучшение качества жизни за последние 50–100 лет во многом связано с созданием химиками новых молекул с теми или иными полезными свойствами.



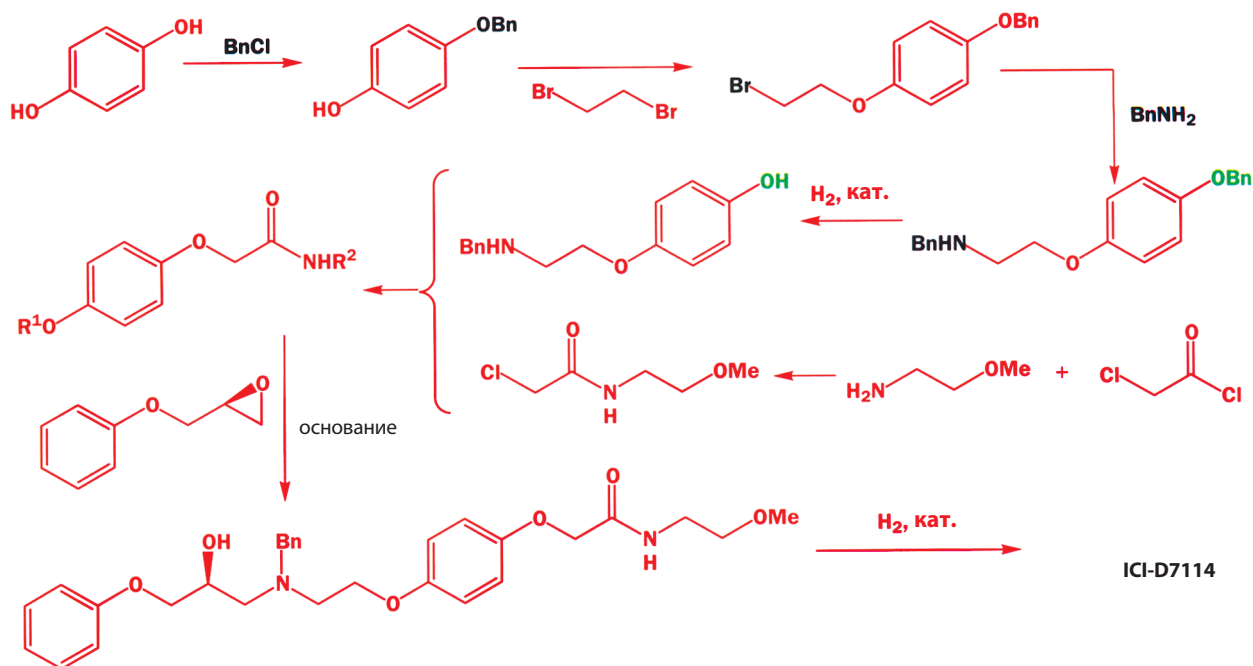
Но как химики выбирают способы получения новых соединений в случае необходимости? Приведенная структура известна под названием ICI-D7114.

Конечно, в таком общем описании мы можем рассмотреть лишь ограниченное количество сведений о современном ретросинтетическом анализе. Если вы хотите получить более подробные знания, необходимо изучать специальную литературу.*

* См., например, Смит В., Бочков А., Кейл Р. Органический синтез: наука и искусство, М., Мир, 2001. – Прим. перев.

Она была предложена как возможное лекарство против ожирения. Необходимо было получить несколько сотен граммов этого вещества, чтобы проверить эффективность его действия.

Химики, которые синтезировали эту молекулу, неоднократно должны были делать выбор: какие использовать исходные соединения и какую применять последовательность реакций. Единственным бесспорным моментом был конечный продукт – то, что мы будем называть **целевой молекулой**. Планирование синтеза начинается с вполне определенного продукта, а далее производится в обратном направлении к исходным соединениям. Этот процесс называется **ретросинтезом**, а искусство планирования синтеза целевой молекулы называется **ретросинтетическим анализом**. Цель данной главы – показать принципы ретросинтетического анализа. Однажды прочитав и поняв ее, вы сможете самостоятельно планировать интересующие вас органические синтезы.



Ретросинтетический анализ: синтез в обратном направлении

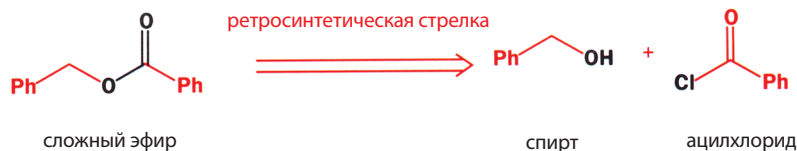
Вы уже знаете три типа стрелок, которые используют при изображении химических реакций: простая стрелка \rightarrow обозначает протекание реакции, стрелки делокализации \leftrightarrow обозначают два различных способа представления одной и той же делокализованной структуры, знак равновесия \rightleftharpoons означает, что эти две структуры взаимно превращаются друг в друга. Теперь мы вводим знак ретросинтеза \Rightarrow , обозначающий «может быть получено из».

Большинство химических задач, с которыми мы сталкивались до сих пор, касались или *реакций* («Что необходимо добавить к X, чтобы получить Y?») или их *продуктов* («Что будет происходить, если X и Y реагируют друг с другом?»). Теперь мы будем рассматривать **исходные вещества** (и задавать себе вопрос «Какие X и Y необходимо ввести в реакцию, чтобы получить Z?»). Мы будем рассматривать реакции в обратном направлении, и для такой обратной реакции существует специальный символ, называемый **ретросинтетической стрелкой**.

Схема ретросинтетического превращения $Z \Rightarrow X + Y$ означает «Z может быть получен из X плюс Y».

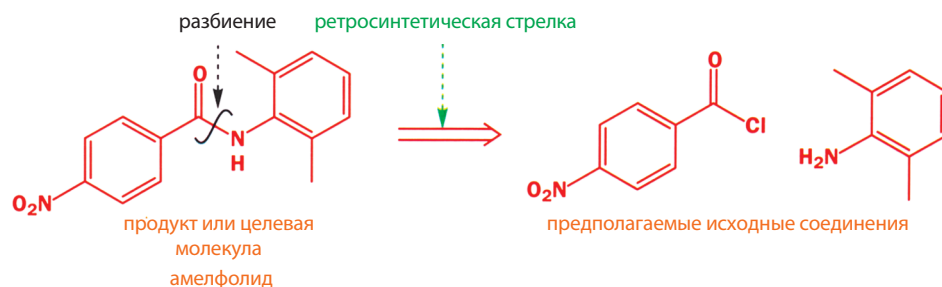
ретросинтетическая стрелка

Приведенное ниже соединение используется в качестве репеллента против насекомых. Так как это сложный эфир, его можно получить из спирта и ацилхлорида, и представить реакцию, используя ретросинтетическую стрелку.



В данной главе мы будем использовать многие реакции, встречавшиеся ранее в этой книге. Следовательно, вам потребуются знать эти реакции и понимать их механизмы. Если вы встретите незнакомую вам реакцию, то сначала рассмотрите ее механизм, прежде чем переходить к следующим.

Ароматический амид амелфолид — лекарственный препарат против сердечной аритмии. Поскольку это амид, простым способом его получения является реакция *p*-нитробензоилхлорида и 2,6-диметиланилина, и опять мы можем представить этот путь при помощи ретросинтетической стрелки. Мысленный разрыв молекулы на части-компоненты, подобный показанному на рисунке, называется **разбиением** (или **разборкой**); при этом место разбиения обычно полезно отмечать волнистой линией.

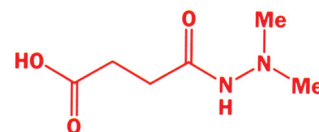


Разбиение должно соответствовать известным надежным реакциям

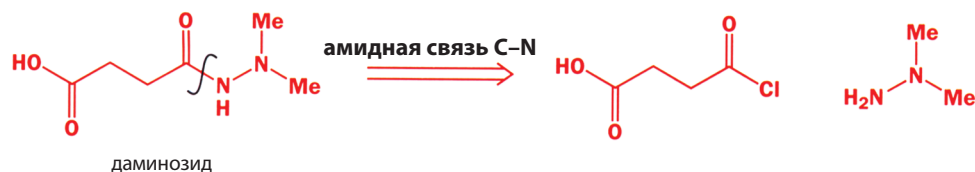
Химики, которые впервые синтезировали амелфолид, выбрали для его получения реакцию амина и ацилхлорида, поскольку знали, что эта реакция — стандартный способ получения амидов — должна происходить без затруднений. Они выбрали разбиение по связи C–N, поскольку оно соответствует известной реакции, и ни одно другое разбиение молекулы не является настолько надежным.

Теперь, когда вы видели принцип ретросинтетического анализа в действии, рассмотрим предполагаемое разбиение соединения, известного под названием даминозид.

Вы, вероятно, сразу скажете, что, поскольку даминозид тоже является амидом, наилучшим будет разбиение по связи C–N, приводящее к ацилхлориду и диметилгидразину. Полезно одновременно написать над ретросинтетической стрелкой «амидная связь C–N», как напоминание способа разбиения. Мы советуем вам следовать этой практике.

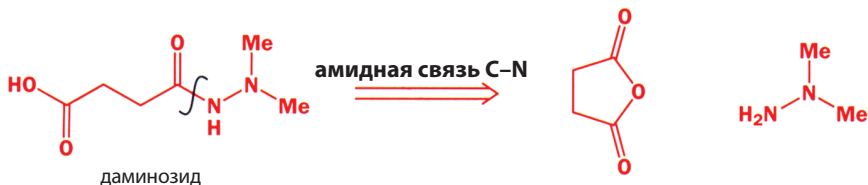


Даминозид используется в сельском хозяйстве для искусственного стимулирования роста хризантем и фруктовых деревьев.



▶ Может быть, наиболее легкий и быстрый способ изучения материала данного раздела состоит в попытках провести ретросинтетические анализы синтезов, рассмотренных в этой главе, до того, как вы посмотрите предлагаемое решение. Закройте ту часть страницы, на которой показано решение, листом чистой бумаги и напишите на нем свои предположения. Не говорите «О, я смогу это сделать» и не переходите к дальнейшему чтению – вы потеряете благоприятную возможность потренироваться! Ретросинтетический анализ – это не тот раздел химии, который можно выучить наизусть. Для его проведения необходима способность мыслить логически. Другой важный момент состоит в том, что редко существует один-единственный «правильный» ответ, так что даже если ваше предложение не будет совпадать с нашим, не огорчайтесь.

На самом деле при таком разбиении возникает проблема с выбором ацилхлорида – он должен быть неустойчив и циклизироваться в ангидрид. Но в синтезе даминозида это не создает проблем. Мы можем просто использовать вместо хлорангидрида ангидрид, так как реакция гидразина с ангидридом протекает ничуть не хуже. Следовательно, наилучшим ретросинтезом, является разбиение до ангидрида, и даминозид действительно был получен таким способом.



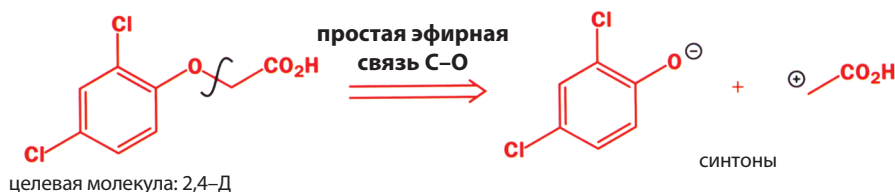
Синтоны как идеализированные реагенты

В синтезе даминозида мы делали выбор между хлорангидридом и ангидридом, и в результате выбрали ангидрид. Таким образом, одному и тому же разбиению могут соответствовать различные альтернативные реагенты. Например, парацетамол, являясь амидом, может быть «разобран» либо на пару амин + ацилхлорид, либо на пару амин + ангидрид.



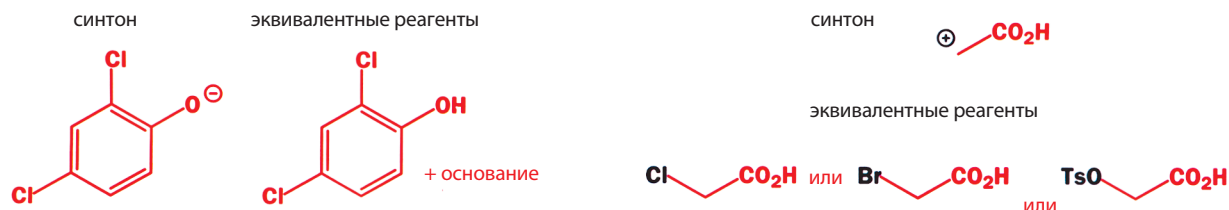
Какой реагент является лучшим, часто можно определить только экспериментально. В промышленности парацетамол получают из *p*-аминофенола и уксусного ангидрида, поскольку побочный продукт такой реакции (уксусная кислота) удобнее в обращении, чем HCl. В ретросинтетическом анализе часто нежелательно быть связанным выбором конкретного реагента (выбор можно сделать позже), и поэтому полезно иметь общий способ представления ключевых характеристик альтернативных реагентов. Мы можем изобразить как ангидрид, так и ацилхлорид в этой схеме в виде «идеализированного реагента» – электрофильной ацетильной группы MeCO^+ .

Такие идеализированные реагенты называют **синтонами**. Синтоны – это фрагменты молекул с определенной полярностью (представленной знаками + или –), соответствующей полярности реагентов, которые мы собираемся использовать в предстоящем синтезе. Это не сами реагенты, хотя иногда образующиеся в ходе реакции интермедиаты могут иметь такое же строение, какое мы приписываем синтонам. При разбиении на синтоны, а не на действительные реагенты, мы можем отметить полярность предполагаемых для использования реагентов, образующих связь, без обозначения их специфических деталей.

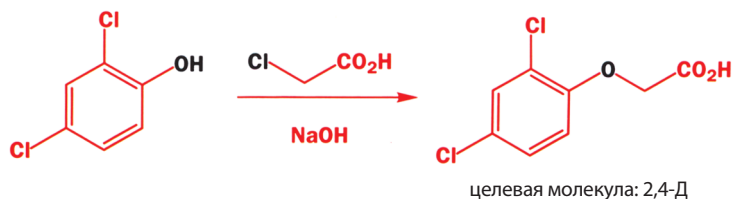


Мы можем применить эти идеи к синтезу гербицида 2,4-Д (2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота). Наиболее разумно разбиение по простой эфирной связи C–O, поскольку известно, что простые эфиры можно получить из алкилгалогенидов замещением на алкоголят-анион. На этой стадии нет необходимости точно указывать, какой алкилгалогенид или алкоголь будет использоваться, так что мы просто напишем синтоны.

Проведя ретросинтетический анализ, мы можем вернуться к его началу и тогда решать, какие реагенты соответствуют этим синтонам: например, в приведенном ниже примере следует выбрать фенолят-анион в качестве нуклеофила и какую-либо функционализированную уксусную кислоту с уходящей группой в α -положении.



Затем можно написать предполагаемый синтез полностью от начала до конца. Не следует пытаться предсказать точные условия реакции: эти сведения можно почерпнуть в химической литературе либо провести несколько экспериментов. Однако все приведенные в данной главе синтезы – реальные примеры, и каждый раз мы будем приводить полное описание условий.



• Некоторые определения и термины, используемые при планировании синтеза

- | | |
|---|---|
| • целевая молекула | молекула, которая должна быть синтезирована |
| • ретросинтетический анализ или ретросинтез | процесс мысленного разбиения молекулы на исходные соединения |
| • ретросинтетическая стрелка | стрелка с открытым концом \Rightarrow , используемая для обозначения обратной синтетической реакции |
| • разбиение (разборка) | мысленный разрыв связи; реальная реакция протекает в обратном направлении |
| • синтон | идеализированный структурный фрагмент, получающийся при разборке. В предлагаемой схеме синтеза <i>синтон</i> следует заменить на <i>реагент</i> |
| • реагент | реальное химическое соединение, используемое как эквивалент синтона |

Выбор разбиения

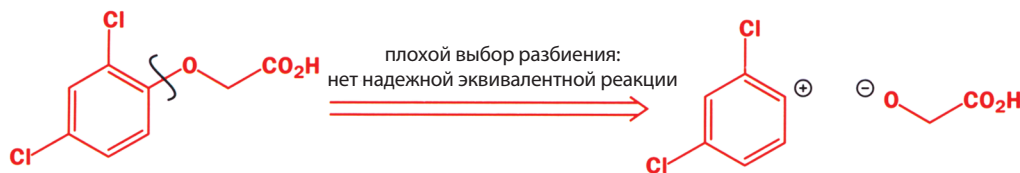
Наиболее сложная задача ретросинтетического анализа – определение положения, по которому будет производиться разборка. Мы предложим некоторые общие принципы, которыми следует при этом руководствоваться, но лучшим способом научиться ретросинтетическому анализу является практика. Общая цель ретросинтетического анализа состоит в том, чтобы прийти к доступным исходным соединениям и провести синтез максимально эффективно.

• Правило 1

Разбиение должно соответствовать известным, надежным реакциям

■ Случаи, когда возможно нуклеофильное ароматическое замещение, мы рассматривали в гл. 23.

Мы уже отмечали, что расчленение должно соответствовать известной надежной реакции и очень важно все время помнить это при проведении ретросинтеза. Когда мы проводим разбиение по простой эфирной связи в 2,4-Д, мы выбираем для разборки связь, соседнюю с атомом кислорода, зная методы синтеза простых эфиров. Мы *не* выбираем для разборки связи O–C(арил), поскольку знаем, что не существует надежной реакции, соответствующей нуклеофильной атаке спирта на ненасыщенный ароматический цикл.



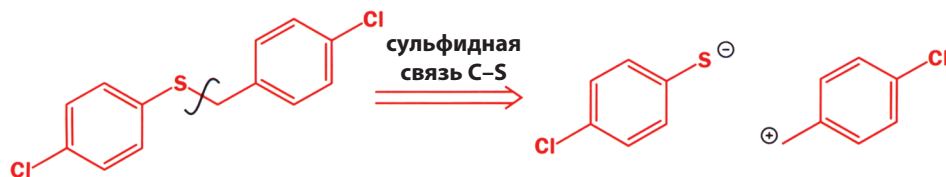
• Правило 2

Для соединений, состоящих из двух частей, соединенных гетероатомом, лучшим является разбиение по соседней с гетероатомом связи.

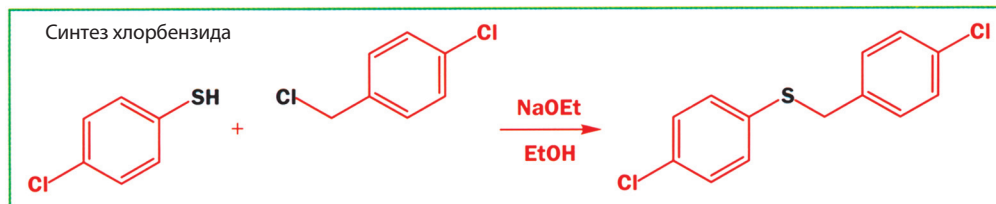
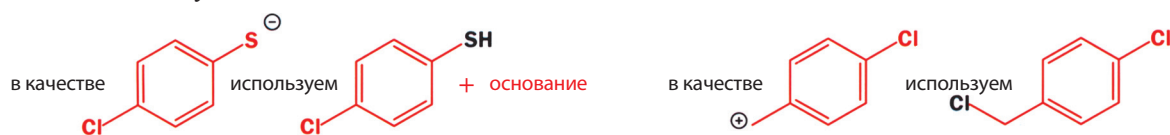
Во всех ретросинтетических анализах, которые вы проводили до сих пор, имелся гетероатом (О или N), соединяющий вместе два фрагмента молекулы, и в каждом случае мы проводили разборку по связи, соседней с О или N. Этот принцип работает для сложных эфиров, амидов, простых эфиров, аминов, ацеталей, сульфидов и других соединений, часто получающихся в результате реакций замещения.

Хлорбензид используется для уничтожения клещей. Используя правило 2, мы можем предложить разбиение по соседней с атомом серы связи, а учитывая правило 1, разбиение следует провести со стороны алкильного, а не арильного фрагмента.

Хлорбензид: ретросинтетический анализ



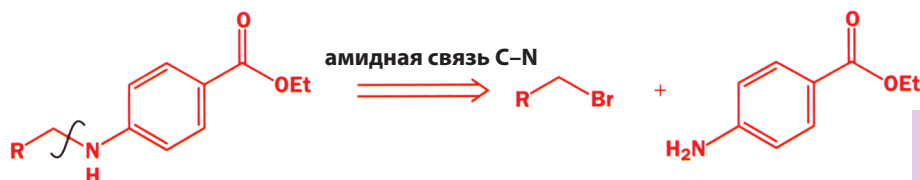
Теперь можно предложить реагенты, соответствующие этим синтонам, и написать схему синтеза.



В качестве следующего примера приведем этиловый эфир карбоновой кислоты, предшественник цетабина, – лекарственного препарата, используемого для снижения уровня липидов в крови. Это амин, поэтому мы проводим разбиение по связи, соседней с атомом азота.

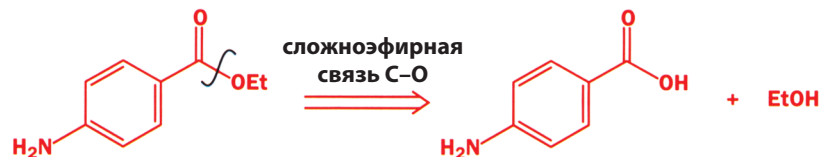
► Невозможно предсказать, что в качестве основания в этой реакции следует использовать этилат натрия, но можно с уверенностью утверждать, что основание будет необходимо, и оценить силу основания, требуемого для депротонирования тиола.

Этиловый эфир цетабина:
ретросинтетический анализ
($R = n\text{-C}_{15}\text{H}_{31}$)



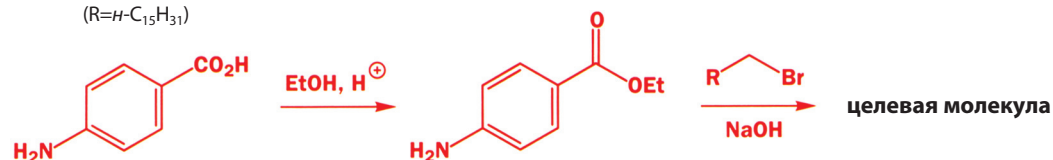
Алкилбромид – доступное соединение, но необходимую ароматическую аминокислоту надо получать. Здесь наилучшим является разбиение по связи C–O между карбонильной и этерифицирующей группой.

► Не обязательно всегда изображать сначала синтон. В данном случае реагенты настолько просты, что их можно написать сразу вместо синтонов.



Теперь мы можем изобразить двустадийный синтез нашей целевой молекулы, и именно так она была получена.

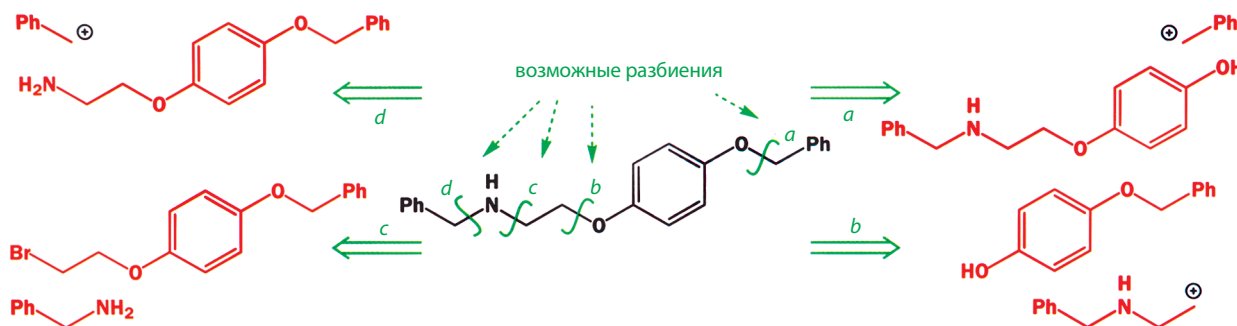
Этиловый эфир цетабина:
синтез
($R = n\text{-C}_{15}\text{H}_{31}$)



Многостадийный синтез: как избежать проблемы хемоселективности

Рассмотрим соединение, которое было интермедиатом в синтезе потенциального препарата против ожирения ICI-D7114 (см. начало данной главы). Поскольку соединение содержит две простые эфирные и одну аминогруппу, для получения простых исходных соединений потребуется несколько разбиений. Вопрос состоит в том, какое из них провести в первую очередь? Один из способов решения этой проблемы состоит в написании всех возможных ретросинтетических схем и выбора наилучшей. Здесь приведены четыре разумных разбиения: одно по каждой эфирной группе (a и b) и два по различным сторонам аминного атома азота (c и d).

Интермедиат в синтезе ICI-D7114: ретросинтетический анализ



■ Мы обсуждали это в гл. 24.

Пути (a) и (d) создают проблемы хемоселективности, так как фенол трудно проалкилировать в присутствии основного атома азота. Сравнивая разбиения (c) и (d), можно увидеть, что лучшим выбором является (c), поскольку в схеме (d) следующей стадией должно быть разбиение, соответствующее алкилированию по O атому в присутствии NH_2 -группы. Чтобы избежать подобной проблемы хемоселективности, следует вводить реакционноспособные группы на более поздних стадиях синтеза. В терминах ретросинтетического анализа это может быть сформулировано как еще одно правило.

• Правило 3

Сравните альтернативные разбиения и выберите то, при котором не возникает проблемы хемоселективности. Часто это означает первоначальное разбиение по наиболее реакционноспособной группе.

Это правило помогает нам в следующей ретросинтетической стадии получения интермедиата синтеза ICI-D7114. Разбиение (c) привело к соединению с двумя простыми эфирными связями, которое можно далее разобрать способами (e) или (f).

Разбиение (e) требует алкилирования соединения, которое само по себе является алкилирующим агентом. Разбиение (f) намного более удовлетворительно, так как приводит к соединению, легко разбираемому на 4-гидроксифенол (*p*-крезол) и 1,2-дибромэтан. Используя правило 3, мы можем сказать, что лучше всего сначала проводить разборку по бромэтильной группе (f), а не по бензильной группе, поскольку бромэтильная группа более реакционноспособна и с большей вероятностью создаст трудности в хемоселективности.

Интермедиат синтеза ICI-D7114: ретросинтетический анализ



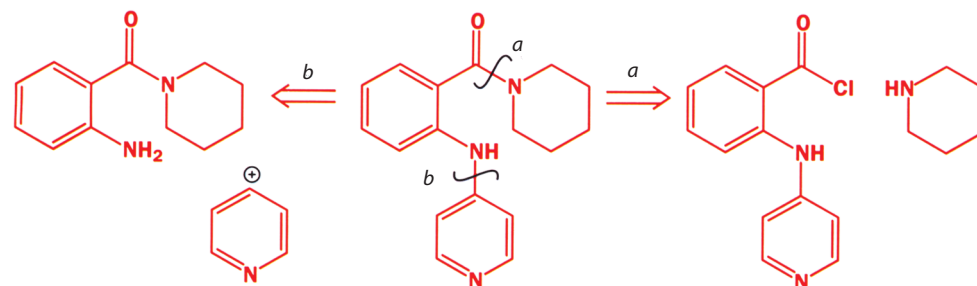
Интермедиат синтеза ICI-D7114: получение



Взаимопревращения функциональных групп

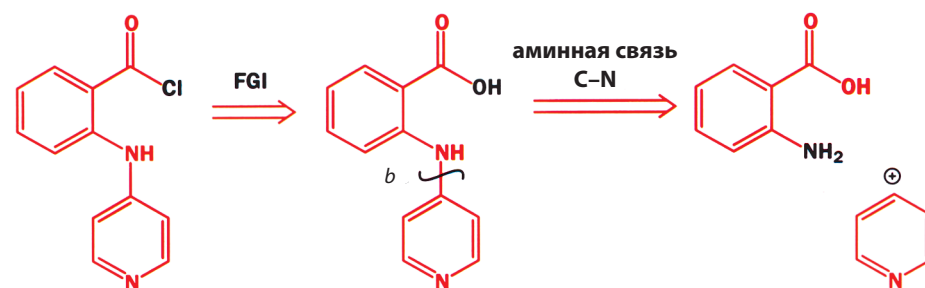
Антигипертензивный препарат офорнин содержит амидную и аминную функциональные группы, и поэтому нам необходимо определить, какая из них должна разбираться первой. Если мы сначала разорвем связь при вторичной аминогруппе (*b*), то столкнемся с проблемой хемоселективности образования амидной связи в присутствии NH_2 -группы.

Офорнин: ретросинтетический анализ



В то же время разрыв (*a*), вероятно, создаст даже большую проблему, поскольку в этом случае мы должны получать амин в присутствии ацилхлоридной группы! Однако ацилхлорид, в свою очередь, мы будем получать из карбоновой кислоты, которую можно затем легко разобрать до 2-аминобензойной кислоты (антраниловой кислоты) и 4-хлорпиридина.

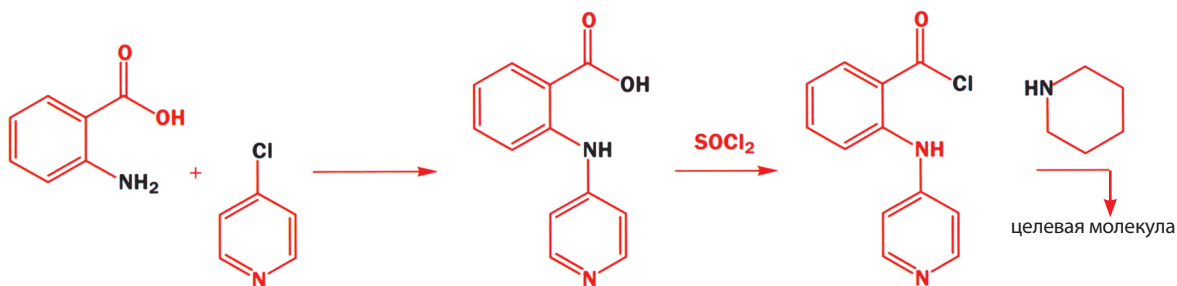
Офорнин: ретросинтетический анализ



Реакцию нуклеофильного замещения в ароматических циклах с электроноакцепторными заместителями мы обсуждали в гл. 23. Хлорпиридины обсуждаются более подробно в гл. 43 (т. 3).

Ретросинтетическая трансформация ацилхлорида в карбоновую кислоту в действительности не является разборкой, поскольку никакой структурный фрагмент при этом не разрывается. Мы называем такую трансформацию **взаимопревращением функциональных групп** (FGI, functional group interconversion). Взаимопревращения функциональных групп часто помогают осуществить разбиение молекулы, так как некоторые реакционноспособные функциональные группы (ацилхлоридная, алкилгалогенидная) нежелательны в соединениях, которые подвергаются разборке, поскольку они создают проблемы хемоселективности. Взаимопревращения функциональных групп используют также в том случае, если целевая молекула содержит функциональные группы, с трудом поддающиеся разборке.

Офорнин: синтез



Практически любые функциональные группы можно превратить одна в другую, выбрав подходящие реагенты. Вы уже знаете некоторый минимальный набор таких реагентов и реакций. Чаще всего реакции превращения функциональных групп представляют собой реакции окисления, восстановления или замещения (гл. 12, 14, 17, т. 1 и 24).

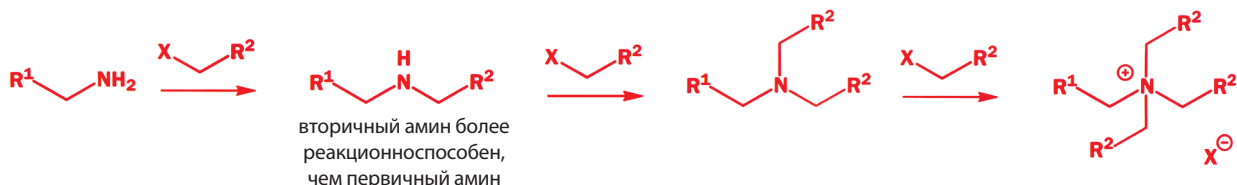
Синтез аминов с использованием взаимопревращений функциональных групп

Синтез аминов составляет особую проблему, поскольку очевидное на первый взгляд разбиение по связи C–N редко оказывается успешным.

Мы обсуждали эту проблему в гл. 14 (т. 1) и 24.



Проблема состоит в том, что продукт этой реакции обычно более реакционноспособен, чем исходное соединение, и существует опасность протекания многократного алкилирования.



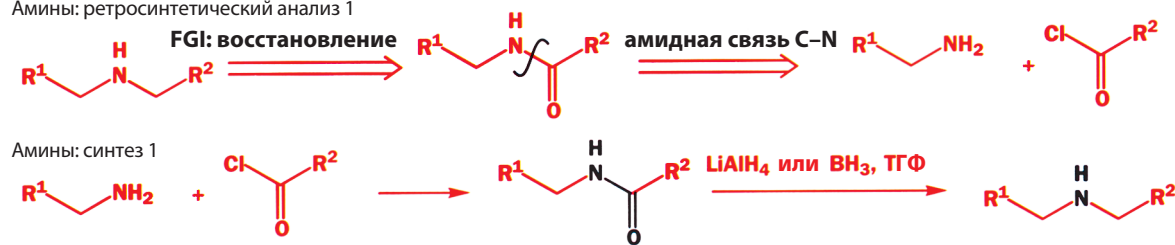
Небольшое число удачных примеров, которые вы встречали до этого, были исключениями или по пространственным, или по электронным причинам. В общем случае мы советуем вам избегать таких разборок амина. В то же время, если дальнейшее алкилирование маловероятно из-за увеличения пространственных затруднений, как это, возможно, происходит в случае этилового эфира цетабина, такое разбиение может оказаться допустимым.



Если алкилирующий агент содержит группу, являющуюся индуктивным акцептором, то продукт реакции также может оказаться менее реакционноспособен, чем исходное соединение. Так, в синтезе ICI-D7114 (с. 412) бензиламин алкилируется алкилбромидом только однократно вследствие электроноакцепторного действия арилоксигруппы.

Что же является альтернативой этому разбиению аминов? Таких альтернатив две и обе включают предварительное (до проведения разбиения) использование операции взаимопревращения функциональных групп, переводящей реакционноспособную аминогруппу в менее реакционноспособное производное. Первое возможное решение: превращение амина в амид, а затем разбиение по амидной связи. Восстановление амида в амин – очень надежная реакция, и поэтому такое FGI представляется разумным.

Амины: ретросинтетический анализ 1

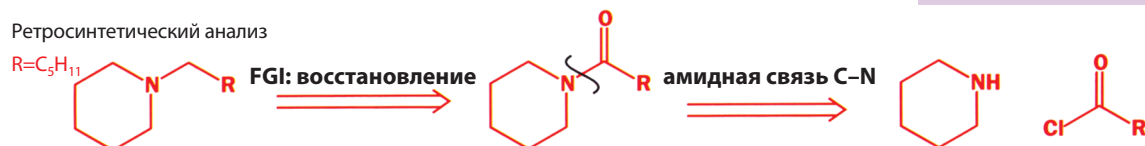


Амины: синтез 1

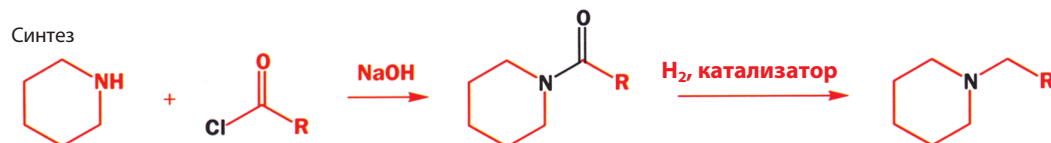
Этот подход был применен в синтезе данного амина. Для восстановления амина было использовано каталитическое гидрирование.

Отметим, что обозначение над стрелкой «FGI: восстановление» показывает прямую реакцию, которую мы собираемся провести на этой стадии.

Ретросинтетический анализ

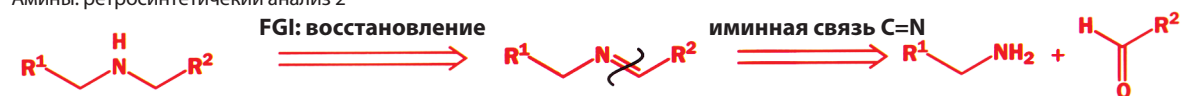


Синтез

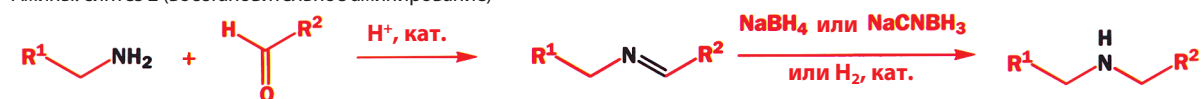


Второе возможное решение – превращение амина в имин, который впоследствии можно расщепить на амин и карбонильного соединения. Этот подход известен под названием **восстановительное аминирование** (мы подробно обсуждали его в гл. 14, т. 1).

Амины: ретросинтетический анализ 2

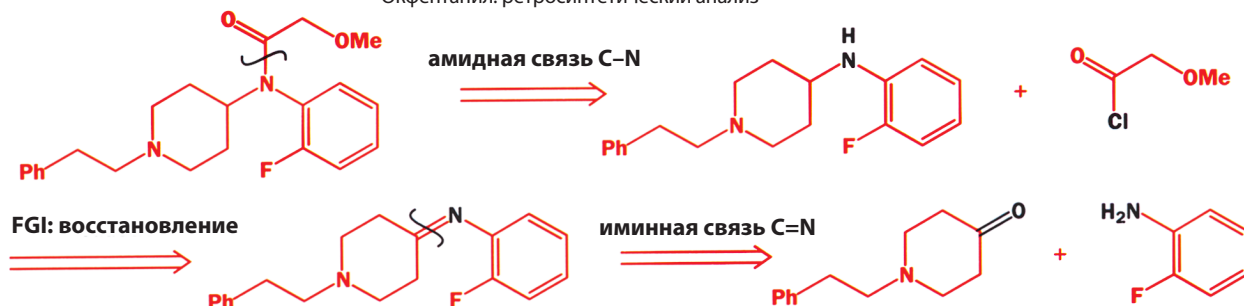


Амины: синтез 2 (восстановительное аминирование)



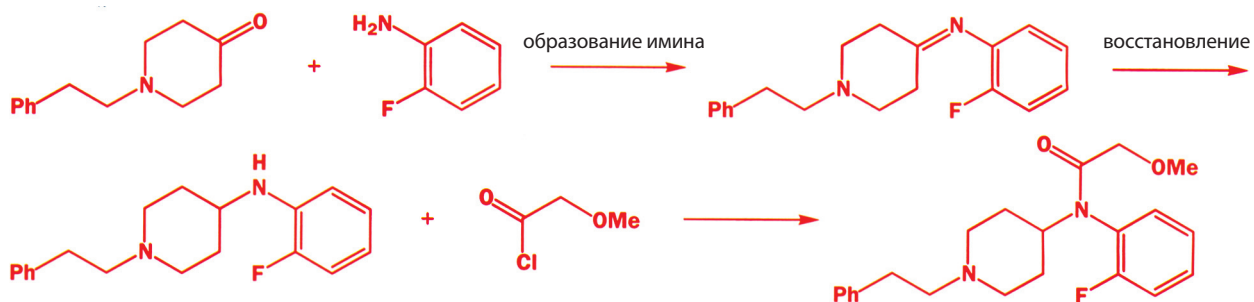
Окфетанил – опиоидный обезболивающий препарат, в отличие от морфина не обладающий наркотическим действием. Разбиение по амидной связи приводит к вторичному амину, который можно превратить в имин и далее разобрать на кетон и 2-фторанилин.

Окфетанил: ретросинтетический анализ



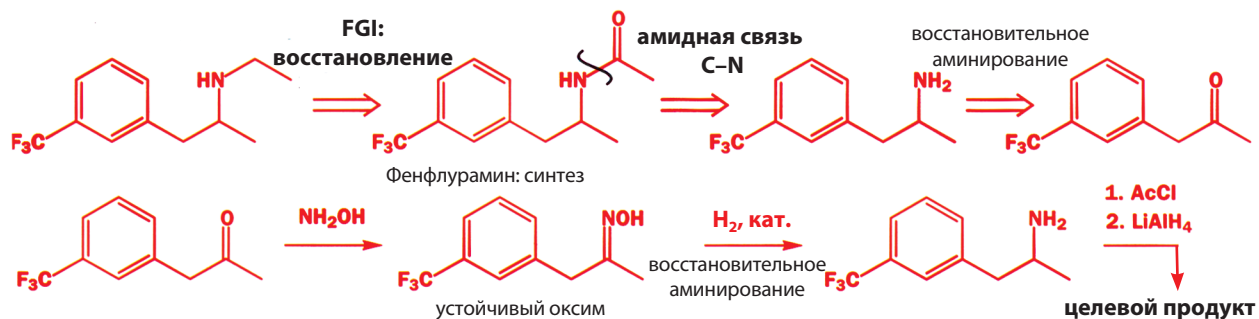
Общая схема синтеза понятна: восстановительное аминирование с последующим ацилированием образовавшейся NH-группы. Третичная аминогруппа цикла, изображенного на схеме слева, в этой реакции ни с чем не взаимодействует.

Окфетанил: синтез



Теперь приведем одну из возможных схем получения нейроактивного лекарственного препарата фенфлурамина. В этом ретросинтезе используются оба типа превращения аминогруппы – и в амидную, и в иминную группы. Приведенный ниже метод действительно служит способом получения этого лекарственного препарата. Отметим, что вместо имина в последней схеме использован оксим. N-Незамещенные имины очень неустойчивы, и вместо них можно применять намного более устойчивые и легко выделяемые оксими. Оксими обычно восстанавливают действием LiAlH_4 .

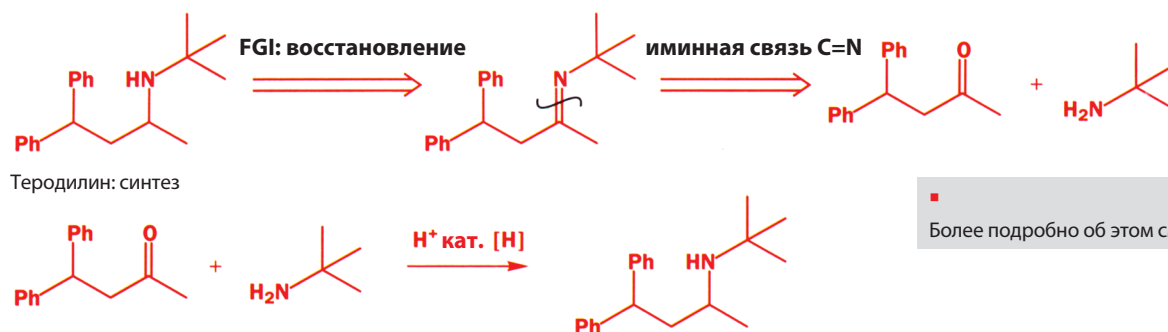
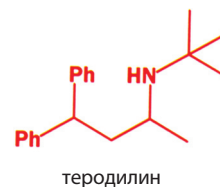
Фенфлурамин: ретросинтетический анализ



Теперь вы вполне способны провести анализ вторичного амина теродилина. На схеме показана его структура; попробуйте провести ретросинтетический анализ и изобразить предлагаемую схему синтеза до того, как прочитаете далее готовый ответ.

Вы можете сами увидеть, что в данном случае выбор возможных разбиений ограничен. «Амидный» способ применим только в том случае, если в целевой молекуле имеется соседняя с атомом азота CH_2 -группа (она возникает в результате восстановления группы $\text{C}=\text{O}$). Поэтому здесь мы можем использовать только имин.

Теродилин: ретросинтетический анализ

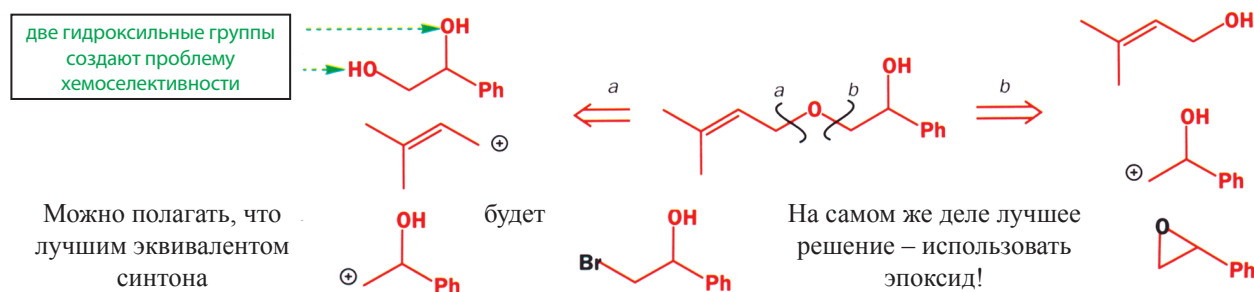


Более подробно об этом см. гл. 24.

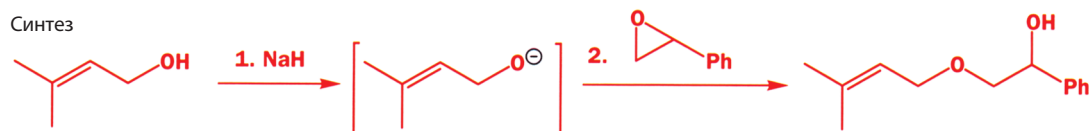
В синтезе теродилина нет необходимости выделять промежуточный имин. Восстановление иминов протекает быстрее, чем восстановление кетонов, поэтому в присутствии мягкого восстановителя (обычно NaCNBH_3 или каталитическое гидрирование) в результате реакции может сразу получаться амин.

Одновременное разборка по двум группам лучше, чем разборка по одной группе

Приведенное ниже соединение было необходимо для исследования механизмов перегруппировок. Мы можем осуществить его разборку по любой из связей $\text{C}-\text{O}$ простого эфира, но путь (b) не соответствует «хорошей» реакции: трудно контролировать селективность алкилирования первичной гидроксильной группы в присутствии вторичной гидроксильной группы.

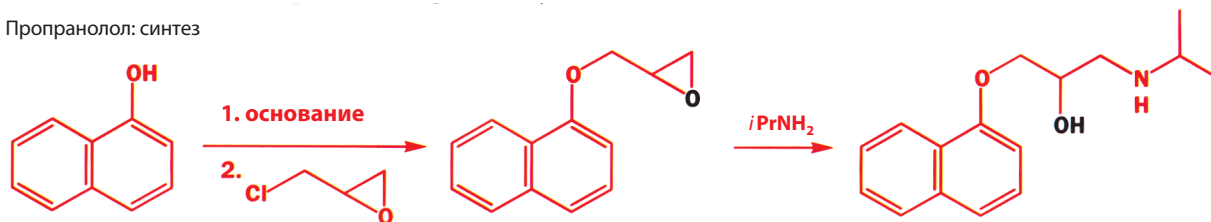


Нуклеофильная атака по менее пространственно затрудненному терминальному атому углерода эпоксида приводит к соединению необходимого типа. Это реальный путь получения целевой молекулы.

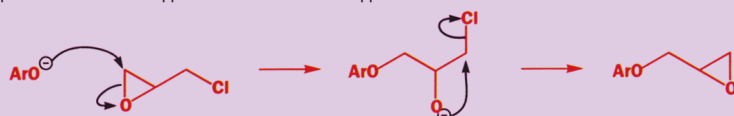


Второе разбиение нельзя провести с использованием эпоксида, но разборка по простой эфирной связи приведет к 1-нафтолу и эпихлоргидрину, обычному исходному веществу для получения соединений этого типа.

Пропранолол: синтез



Эпихлоргидрин – распространенное исходное вещество для получения 1,2,3-замещенных соединений. Эпоксидный цикл более электрофилен, чем связь C–Cl, и механизм первой стадии синтеза выглядит несколько неожиданным.

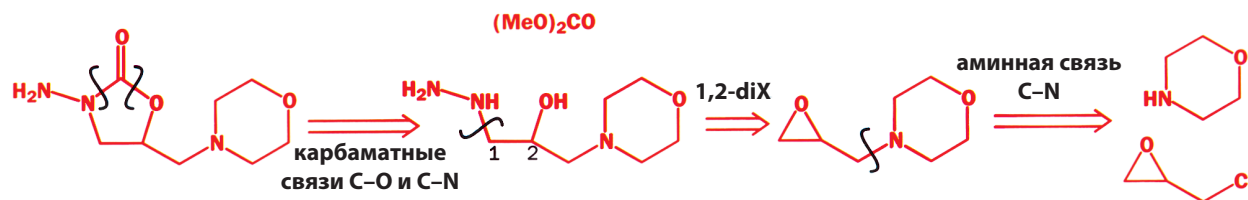


Как бы вы проверили его экспериментально? Подумайте о том, что будет происходить в случае энантимерно чистого эпихлоргидрина.

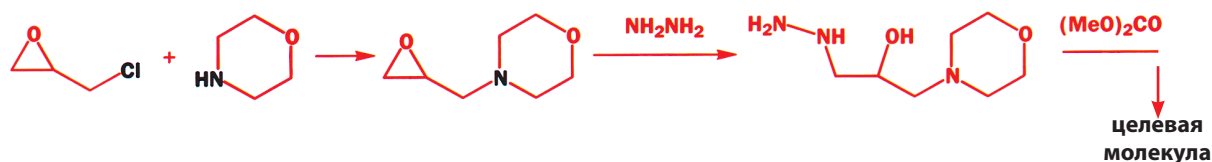
Получение моксидазола из эпихлоргидрина

Моксидазол – противопаразитарный лекарственный препарат и следующей целевой молекулой нашего обсуждения является важный интермедиат его синтеза. Очевидно, первая разборка – разбиение по карбаматной группе, обнаруживающее два 1,2-взаимоотношения функциональных групп. 1,2-Двухгрупповое разбиение приводит к эпоксиду, который можно получить алкилированием морфолина эпихлоргидрином.

Интермедиат синтеза моксидазола: ретросинтез

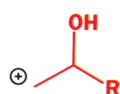


Интермедиат синтеза моксидазола: синтез

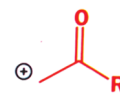


В случае соединений с атомом углерода на уровне окисления карбонильной группы для осуществления 1,2-двухгруппового разбиения необходим иной синтон

Подобно тому, как эпоксиды являются распространенным синтетическим эквивалентом синтона



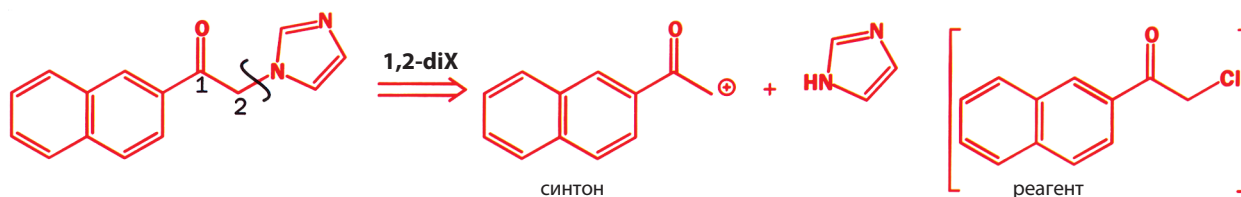
α -галогензамещенные карбонильные соединения – распространенный эквивалент карбонильных соединений



Мы можем рассматривать разбиение с использованием этого синтона как двухгрупповое, поскольку α -галогенокарбонильный эквивалент легко получить галогенированием кетона, сложного эфира или карбоновой кислоты (см. гл. 21), а расположенная по соседству с галогеном карбонильная группа делает его исключительно реакционноспособным электрофилом (гл. 17, т. 1).

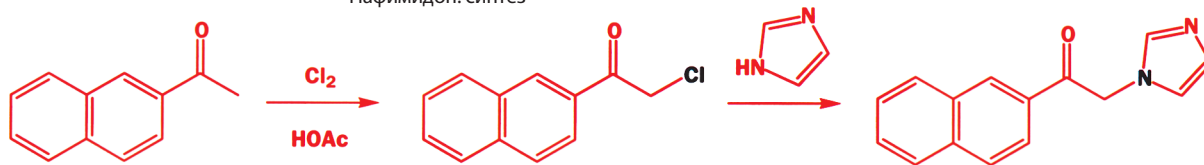
Нафимидон – лекарственный препарат, обладающий противосудорожным действием. Для него очевидно двухгрупповое разбиение следующего типа:

Нафимидон: ретросинтетический анализ



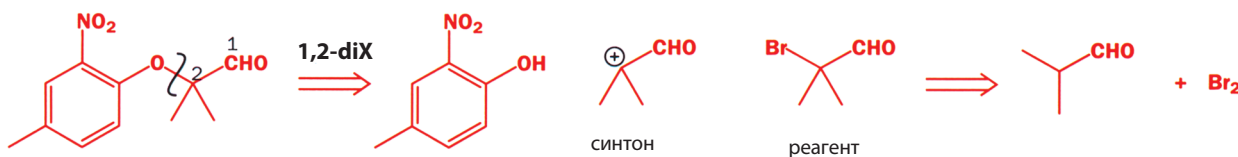
α -Хлоркетон легко получить реакцией хлорирования, а замещение хлора протекает быстро и эффективно даже под действием слабоосновного (гл. 8) гетероциклического амина.

Нафимидон: синтез



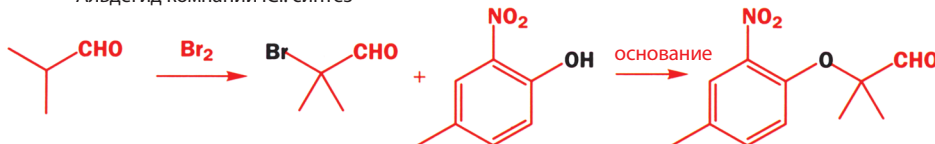
Показанный ниже альдегид был необходим компании ICI для исследования антагонистов тромбоксана. Двухгрупповое разбиение приводит к 2-галогенальдегиду, который можно получить из изобутирала.

Альдегид компании ICI: ретросинтетический анализ



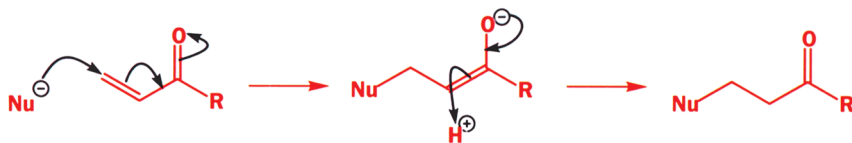
Сначала проводят обычное бромирование карбонильного соединения в кислом растворе. Но следующая стадия – необычная S_N2 -реакция при *третичном* углеродном центре. Она становится возможной из-за наличия активирующей альдегидной группы (гл. 17, т. 1). Эта реакция еще раз подтверждает необходимость учитывать возможное совместное влияние функциональных групп при проведении синтеза.

Альдегид компании ICI: синтез

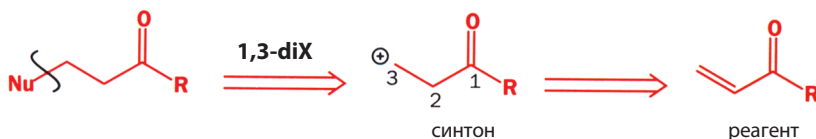


1,3-Разборки

В гл. 10, т. 1 мы рассматривали реакции сопряженного присоединения α,β -ненасыщенных карбонильных соединений, подобные показанной на схеме.

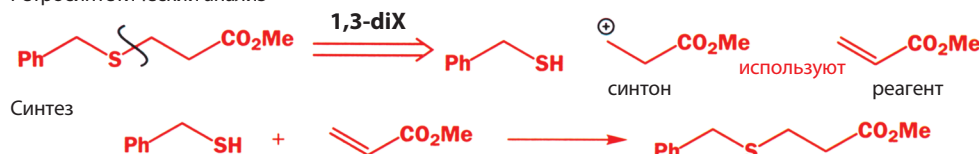


Следовательно, возможно провести двухгрупповые 1,3-разбиения, соответствующие этой прямой реакции. Электрофильным центром **акцепторов Михаэля** является атом углерода в положении 2, если считать от карбонильной группы; следовательно, реагент соответствует данному синтону.



Реакции этого типа возможны только в том случае, если двойная связь сопряжена с электроноакцепторной группой – обычно карбонильной (гл. 10, т. 1), а также нитро, циано и т. п. (гл. 23). Это разбиение в отличие от рассмотренного в предыдущем разделе возможно только на данном уровне окисления. Мы можем, например, провести двухгрупповую 1,3-разборку приведенного ниже сульфида.

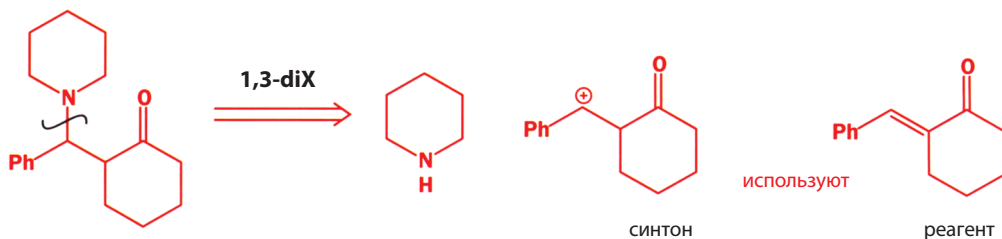
Ретросинтетический анализ



Помните, что не все нуклеофилы успешно вступают в реакции присоединения по Михаэлю. Это необходимо иметь в виду при проведении 1,3-разборки подобного типа. Наиболее надежны доноры с атомами азота, серы и кислорода (гл. 10, т. 1).

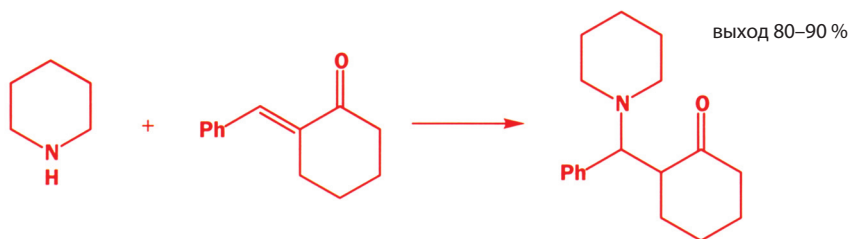
Второй пример – амин, структурно подобный действующему началу атропина (смертельно опасной белладонны). Атропин действует успокаивающе на произвольные мышечные сокращения. Он содержит аминную и карбонильную функциональные группы в 1,3-положении; 1,3-разбиение приводит к пиперидину и ненасыщенному кетону.

Атропин: ретросинтетический анализ



Пути разбиения этого исходного соединения и других α,β -ненасыщенных карбонильных соединений мы обсудим позднее в этой главе.

Атропин: синтез



▶ Не пытайтесь использовать β-галогенкетоны в качестве эквивалентов этого синтона! Их трудно получить и они очень неустойчивы, поскольку подвергаются быстрому E1cB-элиминированию (см. гл. 19).

Некоторые выводы

Прежде чем мы перейдем от рассмотрения разборок по связям C–X к рассмотрению разборок по связям C–C, еще раз перечислим некоторые важные общие выводы. Мы уже предложили использовать при выборе разбиений три правила, а теперь можем добавить к ним четвертое.

• Правила «хороших» разбиений:

1. Разбиение должно соответствовать известной надежной реакции.
2. Для соединений, которые состоят из двух структурных фрагментов, соединенных гетероатомом, необходимо проводить разбиение по соседней с гетероатомом связи.
3. Рассмотрите альтернативные разбиения и выберите то, которое позволяет избежать проблемы хемоселективности. Часто это означает первоначальное разбиение наиболее реакционноспособной группы.
4. Всегда, когда это возможно, используйте двухгрупповые разбиения.

Двухгрупповые разборы более эффективно упрощают целевую молекулу, чем одногрупповые, поэтому всегда следует рассматривать возможность их проведения. В следующем разделе, в котором описываются разборы по связям C–C, вы встретите множество двухгрупповых разбиений.

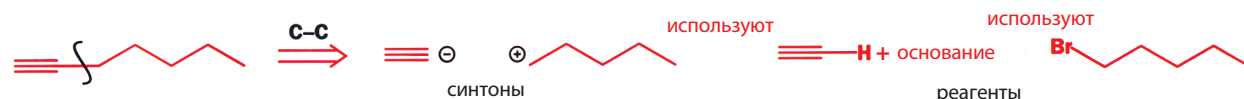
Разборы по связям C–C

Разборы, которые мы проводили до сих пор, являлись разрывами связей C–O, C–N или C–S. Однако наиболее важны в органическом синтезе реакции, протекающие с образованием связей C–C. Мы будем анализировать разборы C–C точно так же, как мы анализировали C–X-разбиения. Рассмотрим, например, схему получения этого простого соединения – интермедиата в синтезе вещества, обладающего запахом гвоздики.

Единственной функциональной группой является тройная связь, поэтому мы можем использовать ее при проведении разбиения. Вы можете предположить, основываясь на знании реакции алкилирования алкинов, что можно провести разборку по соседней с тройной связью C–C-связи.



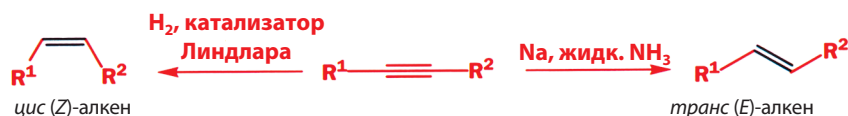
Интермедиат синтеза вещества с запахом гвоздики: ретросинтетический анализ



Интермедиат синтеза вещества с запахом гвоздики: получение



Алкины представляют особенную ценность в качестве интермедиатов синтеза, поскольку их можно восстановить либо до *цис*-, либо до *транс*-алкенов.



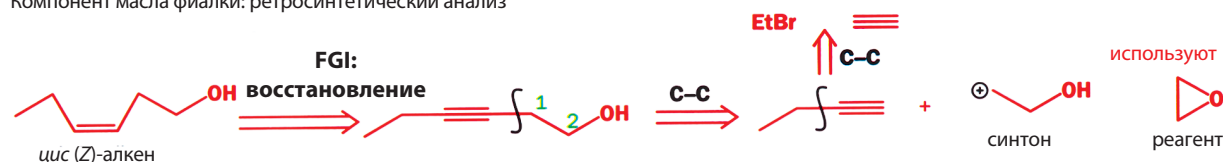
Эти реакции восстановления вы встречали в гл. 24. Мы еще будем говорить о них в гл. 31 при обсуждении реакций получения алкенов.

Конечно, существует множество других путей разборки алкенов. В частности, имеется возможность разборки по двойным связям, сопряженным с карбонильными группами. В гл. 31 рассматриваются другие методы получения двойных связей и контроля их стереохимии.

Часто полезно начать ретросинтетический анализ целевой молекулы, содержащей изолированные двойные связи, с рассмотрения возможности превращения этих функциональных групп в алкинные, поскольку тогда разборка по связям C–C может быть проведена очень легко.

Приведенный ниже *цис*-алкен – компонент масла фиалки. Взаимопревращение функциональных групп алкен → алкин приводит к двум очевидным последующим разбиениям, в которых используются реакции алкилирования алкинов. Один из компонентов, полученный при первом разбиении, – это, конечно, эпоксид, так как тройная связь и OH-группа находятся в 1,2-положении относительно друг друга.

Компонент масла фиалки: ретросинтетический анализ

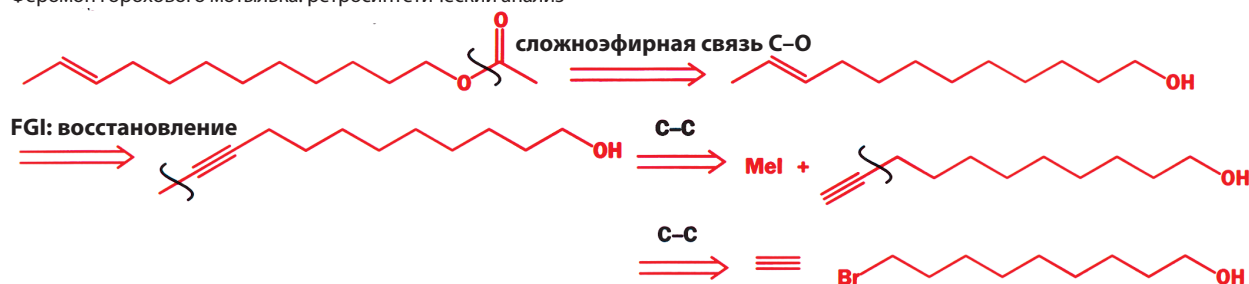


Компонент масла фиалки: синтез



Следующий пример – феромон горохового мотылька, который можно использовать в ловушках для этого вида насекомых (см. введение к гл. 24). После разбиения по сложноэфирной связи двойную связь *транс*-конфигурации превращают в тройную связь.

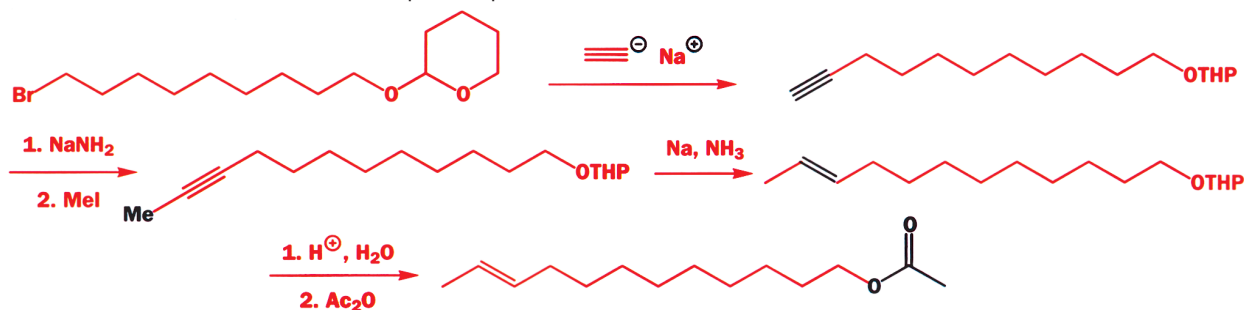
Феромон горохового мотылька: ретросинтетический анализ



Защитные группы подробно обсуждались в гл. 24.

Разбиение с другой стороны тройной связи приводит к алкилирующему реагенту – гидроксидбромиду. В синтезе феромона гидроксильная группа была защищена образованием тетрагидропиранильного (THP) эфира. Вы можете обдумать возможность использования других реакций алкилирования, например алкилирования енолятов сложных эфиров или кетонов (гл. 26).

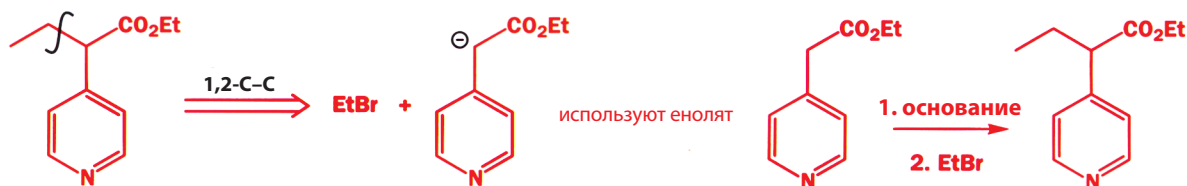
Феромон горохового мотылька: синтез



Приведенный ниже сложный эфир был необходим для получения обладающего успокоительным действием лекарственного препарата роглетимида (его полный синтез будет приведен далее). Разборка производится по связи с этильной группой, потому что такую реакцию легко провести, алкилируя енолят сложного эфира.

Интермедиат синтеза роглетимида:
ретросинтетический анализ

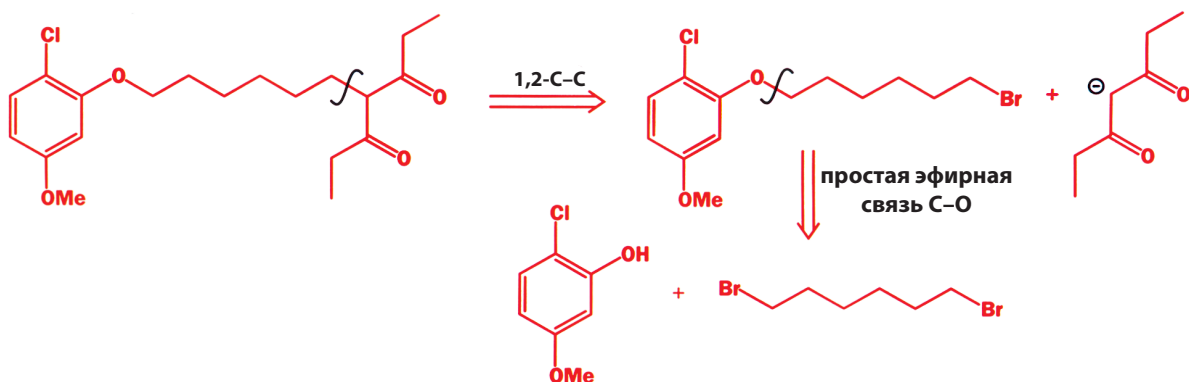
Интермедиат синтеза роглетимида:
получение



Мы обозначили данное разбиение как 1,2-C-C, поскольку новая связь C-C отделена двумя атомами углерода от карбонильной группы. Разбиения этого типа всегда нужно рассматривать при наличии алкильной группы в положении 2.

Арилдон – лекарственный препарат, для борьбы с вирусом герпеса. Его действие основано на обезвреживании вируса в результате «развертывания» его ДНК. Соединение имеет одну структурную особенность, на которую мы должны обратить внимание: разветвление в соседнем с карбонильной группой положении.

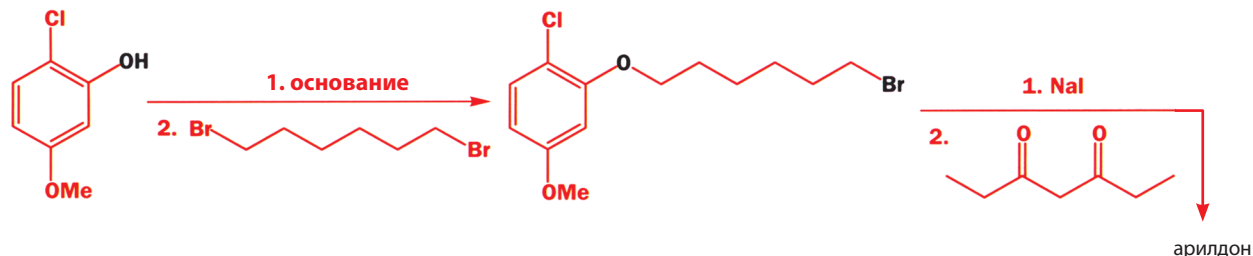
Арилдон: ретросинтетический анализ



При наличии в молекуле двух карбонильных групп алкилирование должно протекать однозначно, поэтому в качестве основания можно использовать метилат-ион. В этом случае очевидной является разборка по простой эфирной связи. В синтезе арилдона для алкилирования был использован алкилиодид.

Вернитесь к гл. 26, если вы не понимаете, почему это так.

Арилдон: синтез



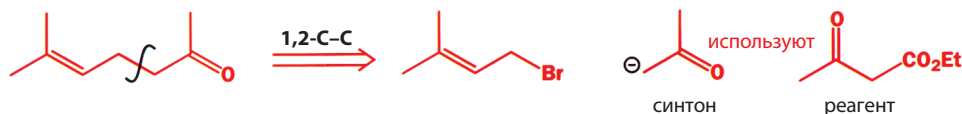
В гл. 21 и 26 мы рассматривали химию эфиров малоновой кислоты. Возможность их алкилирования с последующим декарбоксилированием означает, что этилацетоацетат и малоновые эфиры можно рассматривать как эквиваленты показанных ниже синтонов.



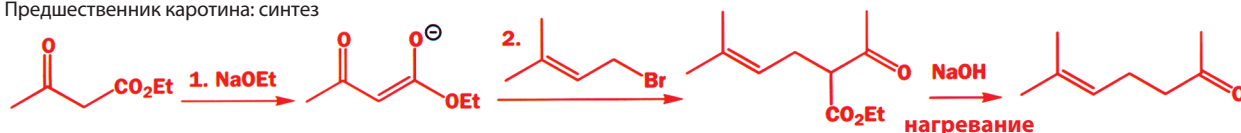
Приведенный ниже ненасыщенный кетон – важный промышленный предшественник β-каротина (витамина А) и других подобных молекул. Разбиение по карбонильной группе приводит к синтону, хорошим синтетическим эквивалентом которого может служить ацетоацетат.

Перечитайте гл. 27, если вы затрудняетесь понять, почему в этой реакции нельзя использовать енолят ацетона.

Предшественник каротина: ретросинтетический анализ

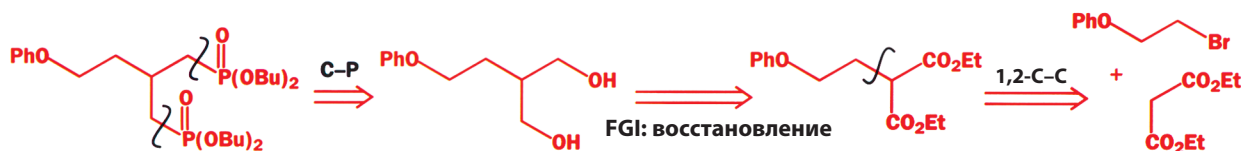


Предшественник каротина: синтез



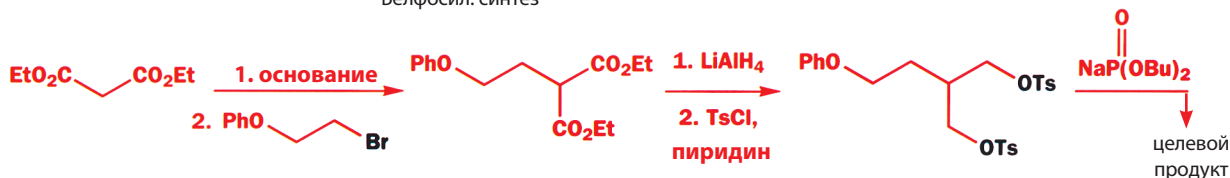
Фосфорорганическое соединение белфосил – блокатор Ca^{2+} -каналов. До этого момента вам встречалось не так уж много соединений фосфора. Тем не менее по аналогии с сульфидами (см. выше в этой главе) можно предсказать, что хорошим, вероятно, будет разбиение по связи C–P. Мы могли бы использовать в качестве уходящей группы бромид-анион. Но алкилбромиды будут вступать в нежелательные реакции при последующих разборках, поэтому в данном случае более удобно разбиение до диола (в прямом синтезе необходимо будет превратить OH-группу в хорошую уходящую группу). Мы не видим очевидного превращения диола, однако перевод его на другой уровень окисления (на уровень окисления сложного эфира) позволяет провести заключительное разбиение с использованием производного малоновой кислоты.

Белфосил: ретросинтетический анализ



В реальном синтезе диол превращали в бистозилат (см. гл. 17, т. 1, в которой описаны тозилаты и мезилаты) и вводили в реакцию с фосфорсодержащим нуклеофилом.

Белфосил: синтез



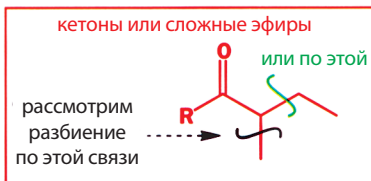
Заметьте, что разбиение по фосфорсодержащей функциональной группе привело в результате ретросинтетического анализа к соединению, содержащему гидроксильную группу, а не, например, к алкилгалогениду. Кислородсодержащие функциональные группы (спирты, альдегиды, кетоны, сложные эфиры и кислоты) имеют одно общее важное свойство – легко трансформируются одна в другую в результате окисления или восстановления, а также в другие группы в результате реакций замещений. Более того, многие из разборок по связи C–C, которые вы встретите в дальнейшем, соответствуют реакциям кислородсодержащих соединений и особенно соединений, содержащих карбонильные группы. Сталкиваясь с необычными функциональными группами в целевой молекуле, лучше всего продумать возможность превращения их в кислородсодержащие группировки на том же уровне окисления. Это обычно делает разбиение по связи C–C более простым. Таким образом, мы можем сформулировать еще одно правило.

• Правило 5

Превращение в кислородсодержащие функциональные группы упрощает разбиения по связям C–C.

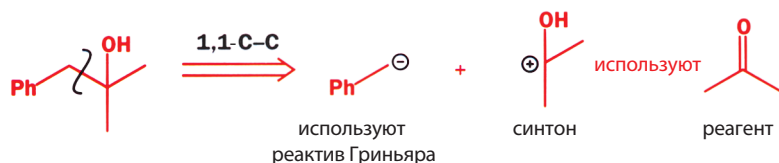
Общее рассмотрение 1,2-расчленений по связи C–C

В каждом из рассмотренных до сих пор примеров для облегчения 1,2-расчленений по связям C–C мы использовали присутствующие в молекуле функциональные группы. В качестве объектов подобных 1,2-разборок можно рассматривать также алкины, карбонильные соединения и алкилированные ароматические циклы. И если даже целевая молекула не является карбонильным соединением, можно рассматривать возможность превращения в карбонильную группу других имеющихся функциональных групп, например гидроксильных (как в случае белфосила).



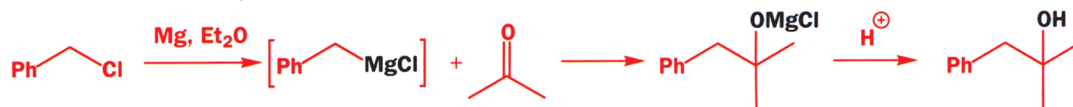
Все эти разбиения основаны на реакциях углеродсодержащих электрофилов с соединениями, в состав которых входят нуклеофильные функциональные группы. Альтернативой являются реакции углеродсодержащих нуклеофилов (таких, как реактивы Гриньяра) с соединениями, которые содержат электрофильные функциональные группы, позволяющие проводить разбиения по связям С–С в спиртах. Например, приведенное ниже соединение с запахом, напоминающим запах сирени, используется в парфюмерии при изготовлении мыла, поскольку (в отличие от большинства других ароматизаторов, являющихся альдегидами или кетонами) оно устойчиво к действию щелочей.

Соединение с запахом сирени: ретросинтетический анализ



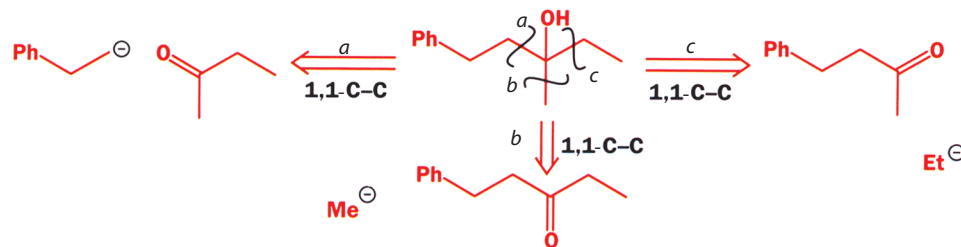
Мы рассмотрим одну функциональную группу, гидроксильную, чтобы показать, по какой связи надо проводить разборку в таком случае. Разбиение по соседней с гидроксильной группой связи приводит к двум синтонам, которым соответствуют реактив Гриньяра и ацетон. Ароматизатор получают именно таким способом из бензилхлорида и ацетона. Заметим, что мы обозначили это разбиение как 1,1-С–С, поскольку связь, по которой оно проводится, находилась при атоме углерода с гидроксильной функциональной группой.

Соединение с запахом сирени: синтез



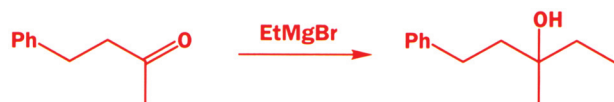
Приведенный ниже спирт сходного строения имеет фруктовый запах, похожий на запах пиона. Его разборку можно осуществить тремя способами:

Фруктово-пионный ароматизатор: ретросинтетический анализ



Разбиение (c) приводит к кетону, который легко можно получить из ацетона и бензальдегида. Именно этот путь был выбран для реального синтеза.

Фруктово-пионный ароматизатор: синтез

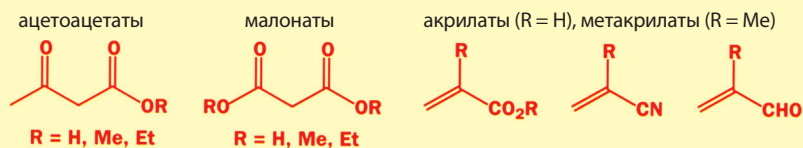


Синтез этого исходного соединения включает альдольную реакцию между ацетоном и бензальдегидом, похожую на обсуждавшиеся в гл. 27, и последующее гидрирование двойной связи.

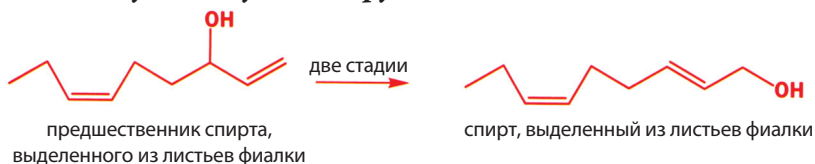
Доступные исходные соединения

Любой из рассмотренных путей получения фрукто-пионного ароматизатора мог быть осуществлен с приемлемым выходом. Основная причина выбора пути (с) – легкость получения исходного вещества из доступных соединений. Но как определить, какие вещества будут доступны? До сих пор в данной главе мы избегали этого вопроса, и часто наши ретросинтетические анализы были неполными, поскольку предполагаемые исходные вещества должны сами быть синтезированы в лаборатории. С этого момента мы будем в своем анализе доходить до исходных соединений, чтобы помочь вам «почувствовать», какое из них доступно, а какое – нет.

Единственным путем абсолютно точно убедиться в доступности вещества (т. е. в том, что оно имеется в продаже) – проверить наличие данного соединения в каталоге. Химики так и делают, выбирая среди возможных альтернативных синтетических путей. Для быстрой оценки можно использовать правило, согласно которому **соединение не более чем с шестью атомами углерода и одной функциональной группой** (спирт, альдегид, кетон, кислота, амин, алкен или алкилгалогенид) **обычно доступно**. Это правило в меньшей степени справедливо для сильно разветвленных соединений, но все же большинство ациклических соединений с этими функциональными группами, содержащие не более восьми углеродных атомов, имеются в продаже. Доступны также циклические соединения (от пяти- до восьмичленных) с одной функциональной группой. Конечно, также доступны и многие другие соединения, включая ряд бифункциональных. Ниже показаны некоторые из них.

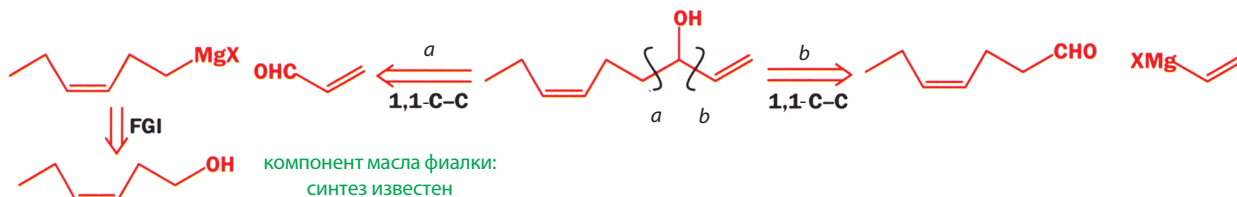


Некоторые исходные соединения становятся доступными, поскольку их получают другие химики



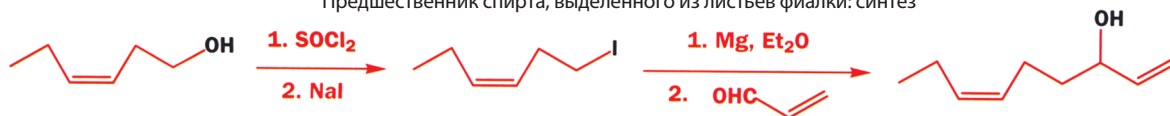
Следующей целевой молекулой является аллиловый спирт, из которого реакцией перегруппировки получают используемое в парфюмерии соединение «спирт из листьев фиалки». Возможны два разбиения, но одно из них (a) приводит к реактиву Гриньяра, который можно получить операцией превращения функциональной группировки из компонента фиалкового масла (синтез его описан на с. 429).

Предшественник спирта, выделенного из листьев фиалки: ретросинтетический анализ



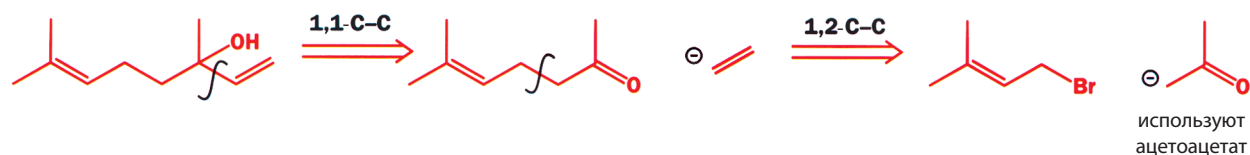
Синтез лучше всего проводить, используя алкилмагнииййодид. Иодид можно синтезировать из спирта через стадию получения хлорида.

Предшественник спирта, выделенного из листьев фиалки: синтез



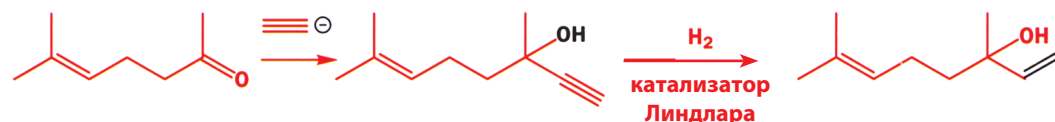
Линалоол – еще одно используемое в парфюмерии вещество. Разбиение по винильной группе приводит к кетону, который мы встречали на с. 431, поэтому синтез лучше осуществлять алкилированием ацетоацетата – эквивалентом енолята ацетона.

Линалоол: ретросинтетический анализ



В промышленном масштабе в качестве эквивалента синтона винильного аниона лучше всего использовать ацетилен, а затем гидрировать алкин. В качестве второго исходного соединения был выбран ненасыщенный кетон, поскольку его получение к моменту проведения синтеза было уже описано.

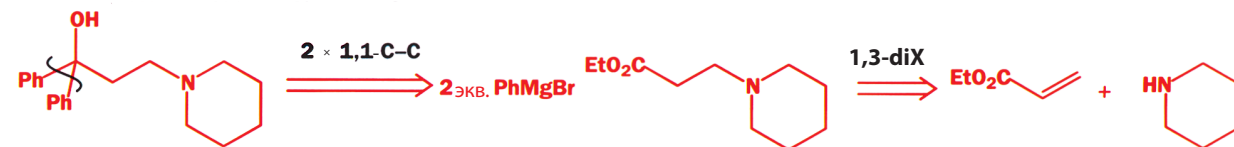
Линалоол: синтез



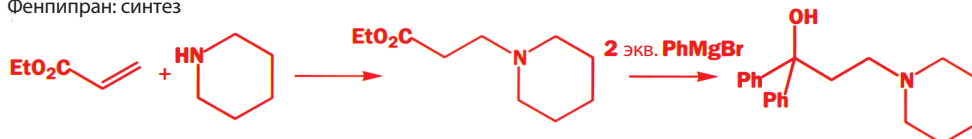
Двойное разбиение может быть кратчайшим путем получения целевого соединения

Третичные спирты с двумя одинаковыми группами по соседству с гидроксильной группой часто получают реакцией сложных эфиров с двумя эквивалентами реактива Гриньяра. Примером может служить синтез антигистаминного препарата фенпипрана. Предшественником этого лекарственного препарата является третичный спирт, который, можно разобрать на сложный эфир + реактив Гриньяра, поскольку он имеет в составе две одинаковые группы Ph. Сложный эфир должен содержать функциональные группы в 1,3-положениях, и может быть разобран на амин и акцептор Михаэля.

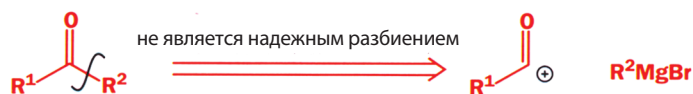
Фенпипран: ретросинтетический анализ



Фенпипран: синтез

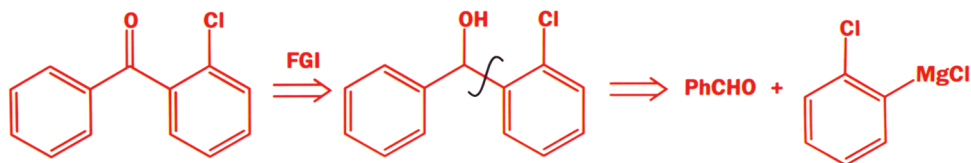


Тот факт, что реактив Гриньяра присоединяется к сложному эфиру дважды, означает, что разборка кетона по этому пути часто нереализуема. О таких реакциях речь шла в гл. 12 (т. 1).

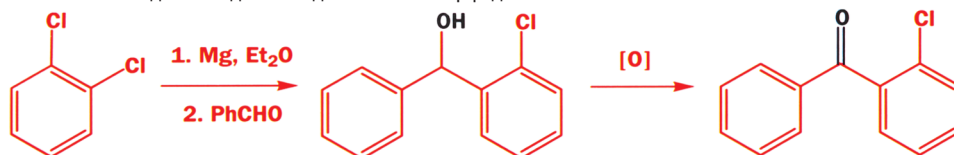


Другой возможный способ получения этого соединения – сначала перейти на уровень окисления спирта, а затем произвести разборку. Этот метод был использован в синтезе исходного соединения для получения хлорфедианола.

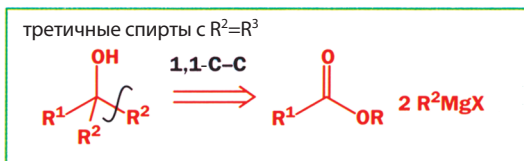
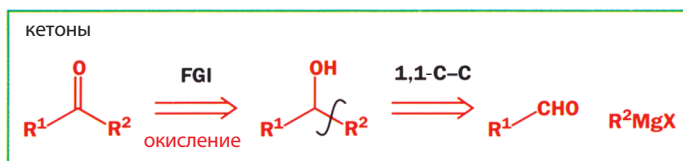
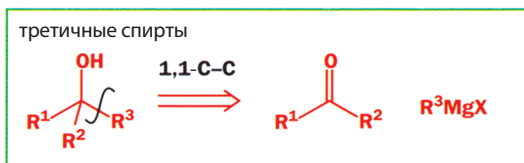
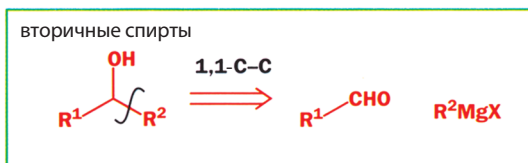
Исходное соединение для синтеза хлорфедианола: ретросинтетический анализ



Исходное соединение для синтеза хлорфедианола: синтез



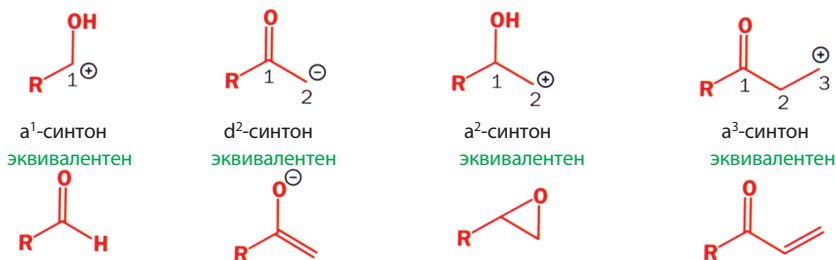
Вывод: 1,1 – разборки с использованием реактивов Гриньяра



Донорные и акцепторные синтоны

Вы уже встречались с разнообразными синтонами. Будет полезно все использованные синтоны классифицировать на донорные и акцепторные. Мы называем отрицательно поляризованный синтон **донорным синтоном** и обозначаем его символом «d». Положительно поляризованный синтон называется **акцепторным синтоном** и обозначается символом «a».

Можно также классифицировать синтоны в соответствии с положением, в котором находится функциональная группа по отношению к реакционно-способному центру. Первый синтон на приведенной ниже схеме, который соответствует альдегиду, мы назовем **a¹-синтоном**, поскольку это акцептор, имеющий функциональную группу на том же атоме углерода, который



Такая терминология очень полезна, поскольку она показывает самую сущность синтона: какова его полярность, т. е. заряд, и где этот заряд расположен. Реальная функциональная группа, которой он соответствует, менее важна, поскольку путем взаимопревращения функциональных групп обычно можно превратить одну функциональную группу в другую.

- Цифра показывает положение акцепторного или донорного положения относительно функциональной группы.
- Синтон a^1 – это карбонильное соединение, а синтон d^2 – это енолят.

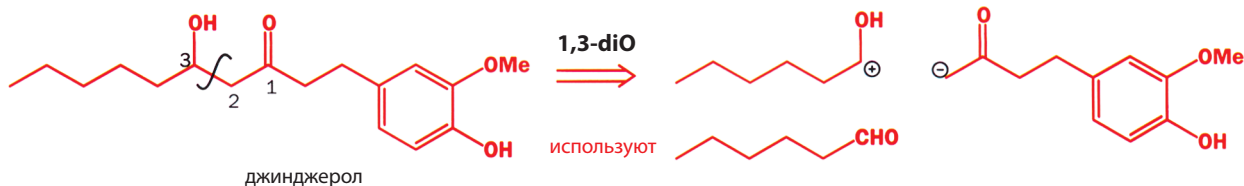
1,3-Дифункциональные соединения

основание

енолят (d^2)

альдольный продукт

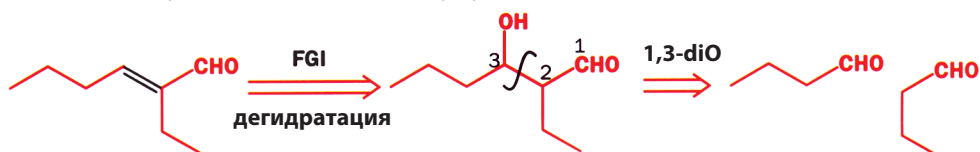
Мы называем это разбиение **двухгрупповой разборкой по связи C—C**, поскольку его возможность определяется одновременным наличием групп OH и C=O. Разбиение дает нам d²-синтон, в качестве эквивалента которого можно использовать эквивалент енолята, и a¹-синтон, в качестве эквивалента которого можно использовать альдегид или кетон. В гл. 27 приведено множество примеров альдольной конденсации. Возможно, лучшим из них является синтез джиджерола. Как только вы замечаете функциональные группы в 1,3-положении, разбиение становится очевидным.



■ Элиминирование протекает легко, поскольку это элиминирование по механизму E1cB (см. гл. 18).

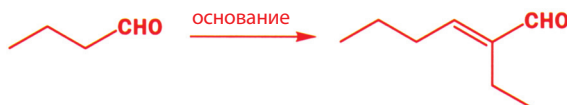
β -Гидроксикарбонильный продукт альдольной конденсации часто очень легко дегидратируется с образованием α,β -непредельного карбонильного соединения. Поэтому, если вы заметили в составе молекулы α,β -непредельную карбонильную группу, следует попробовать получить ее альдольно-кетоновой конденсацией. Прежде всего необходимо провести превращение функциональных групп таким образом, чтобы получилось β -гидроксикарбонильное соединение, и затем осуществить его разборку, как в приведенном выше примере.

Интермедиат синтеза оксанамида: ретросинтетический анализ



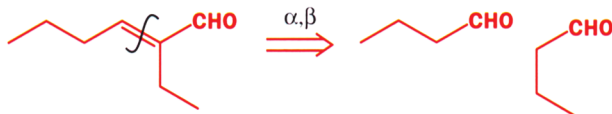
Этот альдегид – интермедиат синтеза транквилизатора оксанамида. Поскольку оба компонента альдольной конденсации одинаковы, никаких специальных предосторожностей для предотвращения возможных побочных реакций не требуется. В реальном синтезе дегидратация протекает самопроизвольно.

Интермедиат синтеза оксанамида: синтез



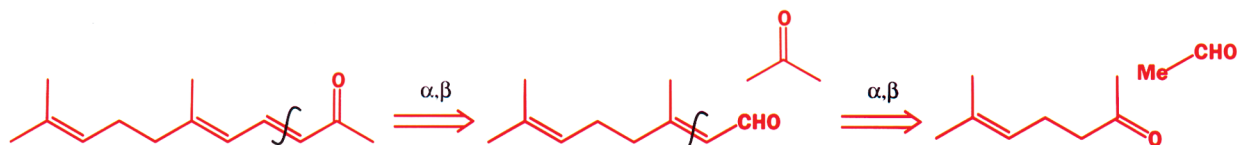
Поскольку это разбиение ненасыщенных карбонильных соединений является очень общим, его часто записывают в сокращенном виде:

Интермедиат синтеза оксанамида: ретросинтетический анализ



Приведенное ниже соединение было необходимо для получения каротина. Это снова α,β -непредельный кетон, поэтому можно использовать такое же « α,β »-разбиение.

Интермедиат синтеза каротина: ретросинтетический анализ



Альдегид, генерируемый при первой разборке, также α,β -непредельный. Поэтому можно провести другое α,β -разбиение, дающее в результате кетон, синтез которого мы уже обсуждали (с. 431).

В альдольной конденсации используется енолят ацетальдегида. Попытки провести его реакции с кетоном обречены на неудачу, поскольку ацетальдегид сам по себе является слишком хорошим электрофилом. Поэтому в прямом синтезе первой стадией был переход на уровень окисления сложного эфира (и использование реакции Реформатского), а после проведения целевой реакции этот эфир был успешно превращен в альдегид восстановлением с использованием одного из методов, обсуждавшихся в гл. 24.

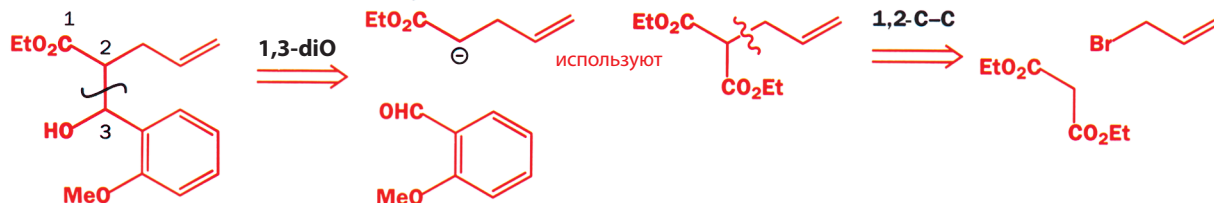
Интермедиат синтеза каротина: синтез



Проблем с селективностью второй альдольной конденсации не было, поскольку альдегид не был енолизируемым. Реакция Реформатского в этой последовательности реакций иллюстрирует тот факт, что реакции типа альдольной конденсации протекают на уровне окисления эфира так же хорошо. Поэтому можно рассматривать эквивалентные разборы β -гидроксид- или α,β -ненасыщенных сложных эфиров, кислот или нитрилов. При наличии функциональных групп в 1,3-положении превратите их в кислородсодержащие функциональные группы и разберите молекулу на d^2 - и a^1 -синтоны.

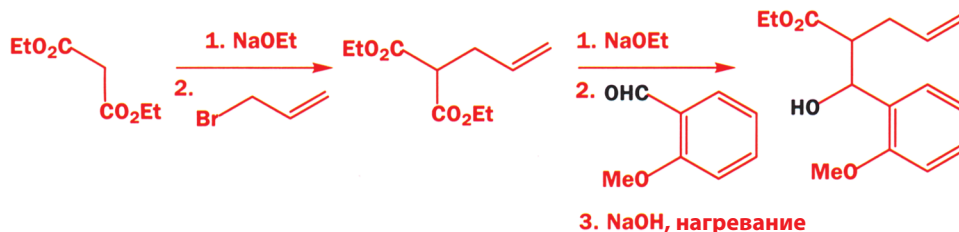
Следующее соединение было необходимо, когда химики фирмы ICI разрабатывали синтез антагониста тромбосана для ингибирования образования тромбов. Наличие в этом соединении сложноэфирной и гидроксильной групп, находящихся в 1,3-положении, свидетельствует о возможности разборки 1,3-diO-типа.

Интермедиат синтеза антагониста тромбосана: ретросинтетический анализ



Хорошим эквивалентом «енолята сложного эфира» – d^2 синтона – является β -дикарбонильное соединение, поскольку оно легко может быть «разобрано» на диэтилмалонат и алкилирующий агент.

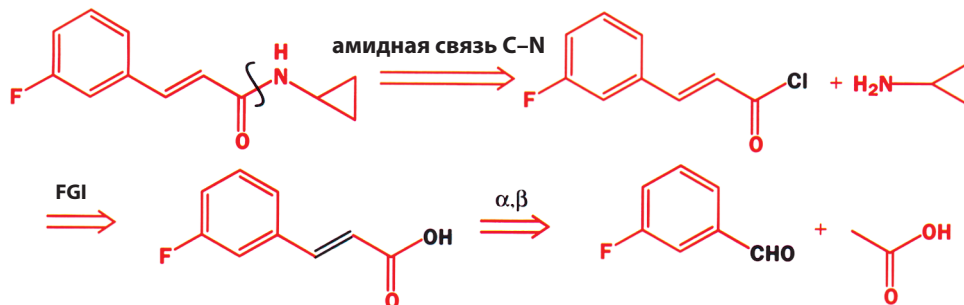
Интермедиат синтеза антагониста тромбосана: синтез



Этот ненасыщенный амид, известный под названием синфлумид, – мускульный релаксант. Расчленение по амидной группе дает ацилхлорид, который можно получить из карбоновой кислоты превращением функциональной группы. Далее можно провести разбиение α,β -ненасыщенного карбонильного соединения (замаскированную разборку 1,3-diO), приводящее к *m*-фторбензальдегиду.

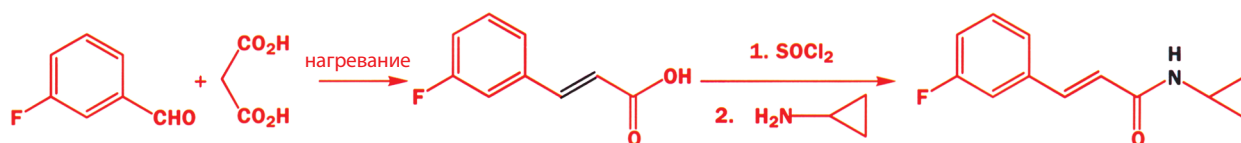
Если вы не понимаете того, что здесь обсуждается, необходимо вернуться к разделу в гл. 27, посвященному селективности альдольной реакции.

Синфлумид: ретросинтетический анализ



Здесь, как и в предыдущем примере, прямую реакцию лучше проводить с использованием производного малоновой кислоты. Но в данном случае был использован не малоновый эфир, а сама малоновая кислота.

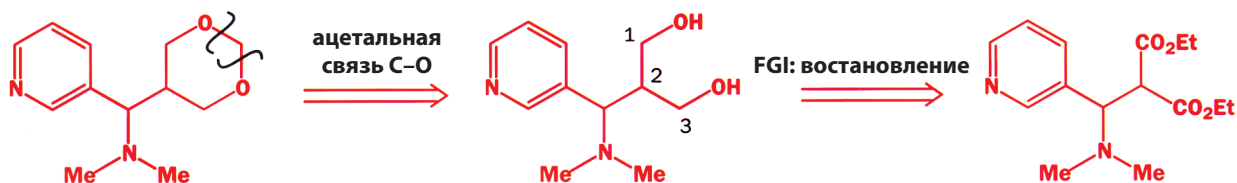
Синфлумид: синтез



Взаимное расположение функциональных групп может быть замаскировано защитной группировкой

Анальгетик докспикомин представляет собой более сложную ретросинтетическую проблему, чем мы рассматривали до сих пор. На первый взгляд не наблюдается очевидных разборок, в первую очередь потому, что в составе докспикомина нет карбонильной группы. Однако расщепление ацетальной группы приводит к 1,3-диолу, который может образовываться при восстановлении намного более перспективного диэфира.

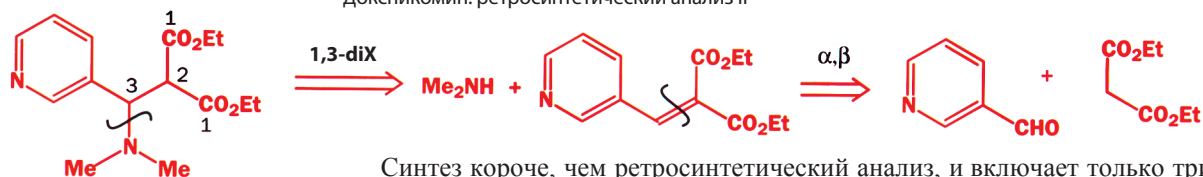
Докспикомин: ретросинтетический анализ I



Интересно отметить, что ацетали, обычно используемые только в качестве защитных группировок, могут иметь и непосредственное применение, как в случае этого лекарственного препарата.

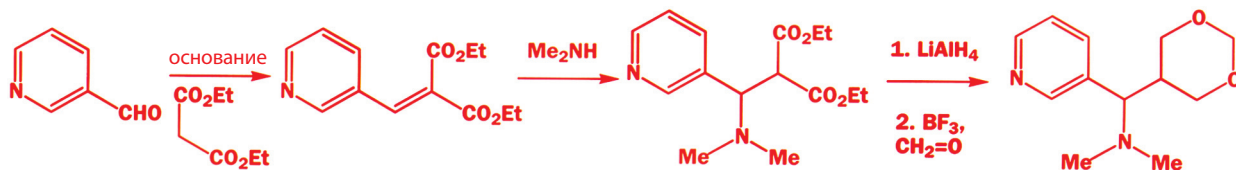
Диэфир имеет две группы C=O в 1,3-положении относительно друг друга и может быть легко «разобран». Однако не следует упускать из вида возможность альтернативного разбиения 3-аминокарбонильного соединения (Me_2N -группа находится во взаимном 1,3-расположении с любой из сложноэфирных групп). Это разборка 1,3-diX-типа, приводящая к ненасыщенному эфиру. Такой α, β -ненасыщенный сложный эфир разбирается очень привлекательным образом на гетероциклический альдегид и диэтилмалонат.

Докспикомин: ретросинтетический анализ II



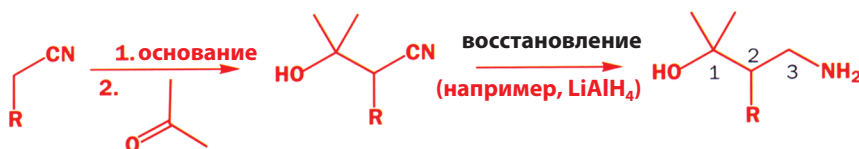
Синтез короче, чем ретросинтетический анализ, и включает только три стадии. Удачный ретросинтетический анализ, использующий двухгрупповое разбиение, может привести к более короткому пути синтеза.

Докспикомин: синтез

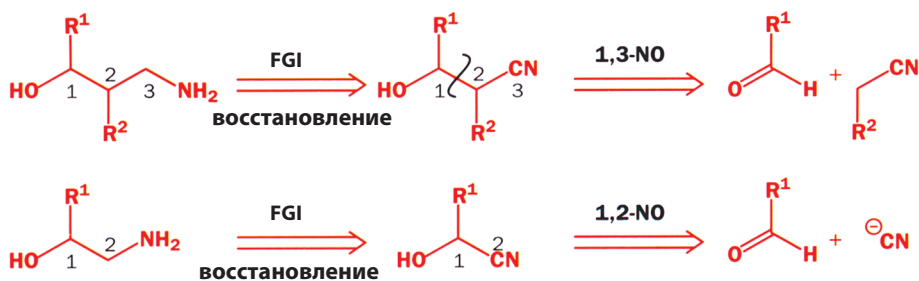


Разбиения альдольного типа при наличии атомов N и O в 1,3-положении (1)

Другим важным классом соединений, которые вступают в присоединение типа альдольной конденсации к альдегидам и кетонам, являются нитрилы. Поскольку нитрилы можно восстановить до аминов, эта реакция является альтернативным путем к 3-аминоспиртам.

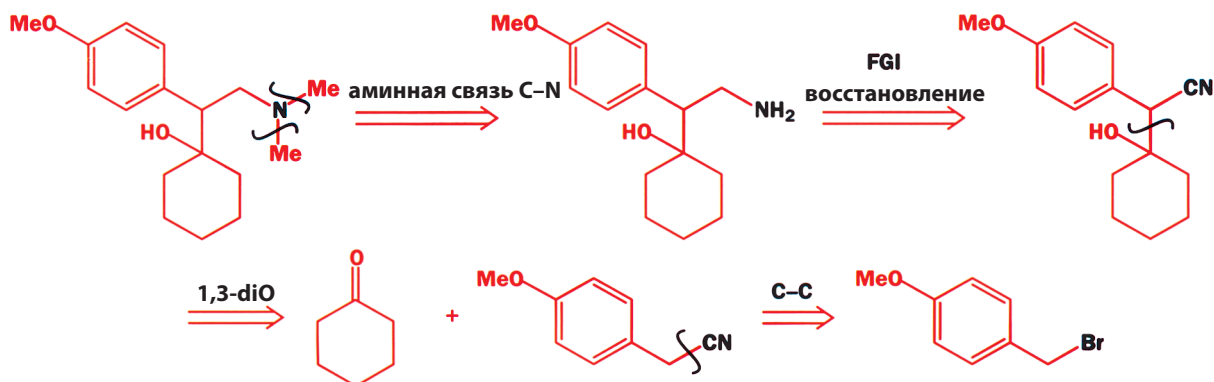


Эта реакция в сочетании с восстановлением циангидрина (гл. 6) означает, что соединения, имеющие атомы N и O в 1,3- или 1,2-положениях, можно получить из цианидов.



Антидепрессант венфлаксин, подобно многим нейроактивным агентам, представляет собой аминоспирт. В этом случае две функциональные группы находятся в 1,3-положении, и поэтому можно использовать разборку 1,3-diO-типа. Обычно для упрощения разборки следует превратить амин в спирт. Но, зная возможность использования нитрила, вы можете избежать этой дополнительной стадии. Предварительно необходимо удалить две группы N–Me.

Венфлаксин: ретросинтетический анализ



В прямом синтезе восстановление нитрила лучше всего проводить с использованием водорода и металлического (Rh) катализатора. Заключительное метилирование первичного амина осуществляли через стадию образования имида и иминовой соли (см. гл. 24) для предотвращения нежелательных процессов дальнейшего алкилирования. В качестве реагента использовали избыток формальдегида (метаналь, $\text{CH}_2=\text{O}$) в присутствии муравьиной кислоты (HCO_2H).

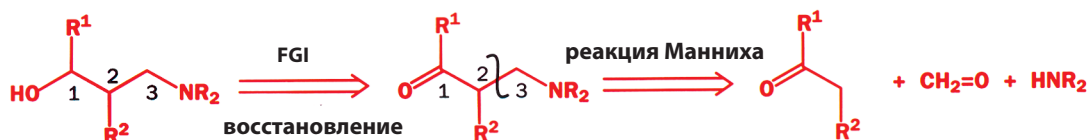
Венфлаксин: синтез



Разбиения альдольного типа при наличии атомов N и O в 1,3-положении (2) – реакция Манниха

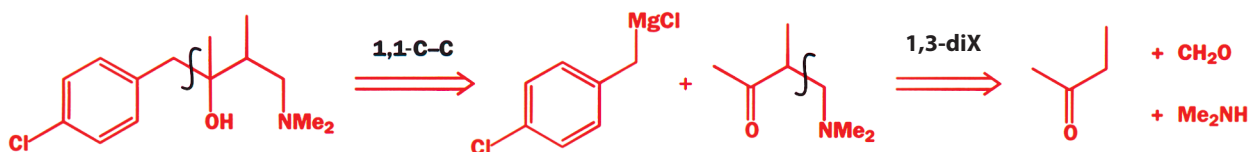
Другой реакцией, важной для получения аминозамещенных карбонильных соединений с функциональными группами в 1,3-положении, является реакция Манниха. Эта реакция описана в гл. 27 как способ осуществления невозможного другими способами альдольного присоединения формальдегида. Поскольку аминогруппа вводится непосредственно и отсутствует стадия восстановления нитрила, при атоме азота с самого начала могут быть две алкильные группы. Сравните эту схему со схемой, рассмотренной выше, где в качестве источника амина использовался нитрил.

Разборка по реакции Манниха

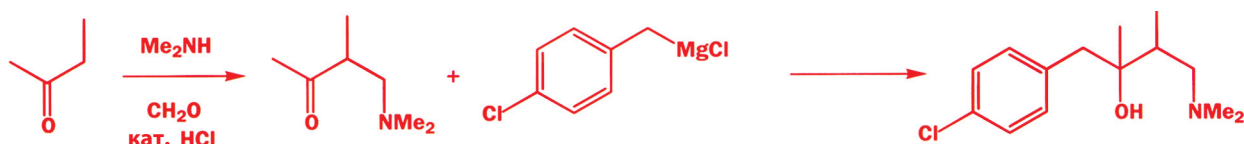


В качестве примера рассмотрим применяемый для лечения кашля клобутинол. В ретросинтезе необходимо предварительное 1,1-С-С разбienie третичного спирта до аминокетона, который можно получить реакцией Манниха.

Клобутинол: ретросинтетический анализ

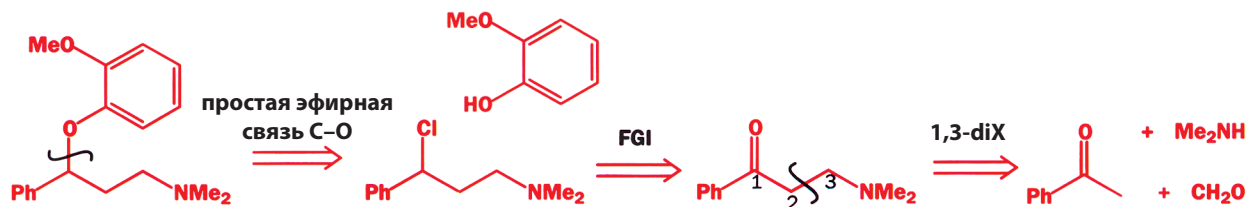


Клобутинол: синтез



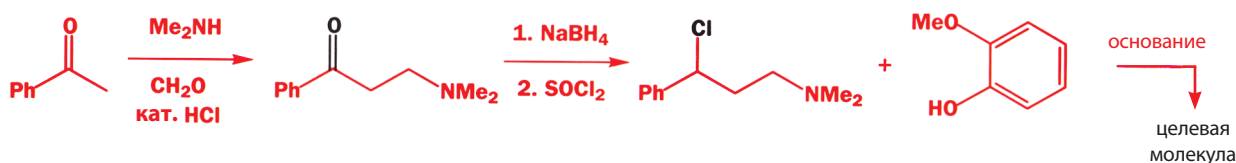
В аналоге антидепрессанта низоксетина функциональные группы находятся в 1,3-положении. Однако его нельзя разобрать напрямую до аминоспирта, поскольку прямой реакцией в этом случае оказалось бы нуклеофильное замещение в электронообогащенном ароматическом цикле. Мы провели разбиение простого эфира по другой связи C–O, что привело к алкилхлориду.

Аналог низоксетина: ретросинтетический анализ



Используя правило 5 (с. 432), мы планируем превратить галогенид в кислородсодержащую группу. Поэтому хорошим решением является выбор кетона. 1,3-Разборка этого соединения соответствует реакции Манниха. Это еще один случай, когда превращение аминогруппы в гидроксильную не обязательно, поскольку реакция Манниха прямо приводит к образованию амина.

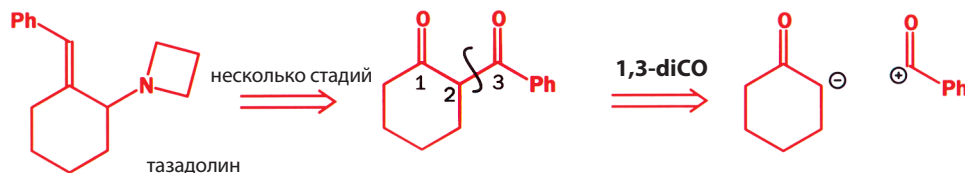
Аналог низоксетина: синтез



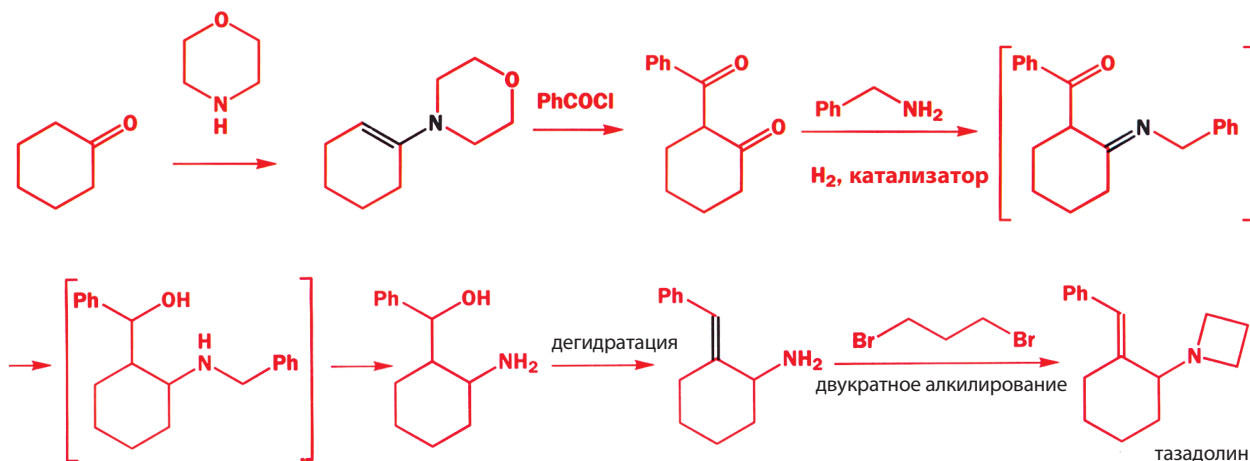
Разборка по реакции сложноэфирной конденсации Кляйзена: две карбонильные группы в 1,3-положении

Таким путем можно разбирать 1,3-дикетоны. Разборка соответствует конденсации Кляйзена, но это по-прежнему разбиение 1,3-diO-типа, для которого необходимо наличие функциональных групп в 1,3-положении. Синтоны при таком разбиении – по-прежнему «d² плюс a¹», но используется a¹-синтон на уровне окисления сложного эфира. Приведенный ниже дикетон служит исходным соединением для синтеза антидепрессанта тазадолина. В случае 1,3-дикетонов всегда приходится выбирать положение разбиения. Нужно уметь определять, какая из разборок, во-первых, соответствует более надежной реакции и, во-вторых, приводит к наиболее простым исходным соединениям. В данном случае лучше проводить разбиение до циклогексанона.

Исходное вещество для синтеза тазадолина: ретросинтетический анализ



Этот синтез интересен тем, что после ацилирования енамина аминогруппа вводится восстановительным аминированием действием бензиламина (PhCH₂NH₂), при котором в одну синтетическую стадию образуется связь C–N, восстанавливается кетон и рщепляется связь N–бензил (гл. 24). Дегидратация и двукратное алкилирование приводят к тазадолину.



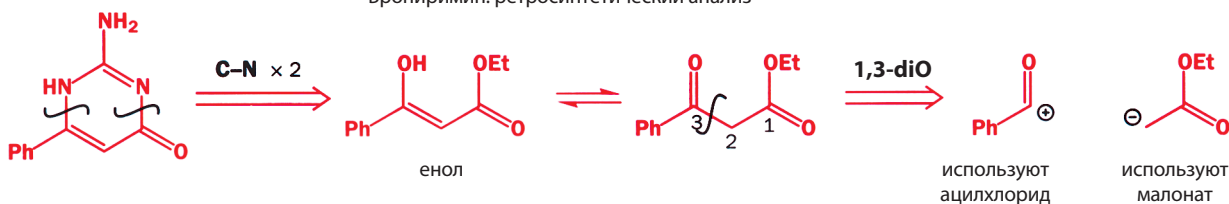
Взаимное 1,3-расположение карбонильных групп может не сохраниться в целевой молекуле. Кроме того, до осуществления разборки 1,2-diO-C-C-типа может оказаться необходимым провести разбиение по связи C-гетероатом или превращение функциональных групп. Бропиримин – бромсодержащий антивирусный и противораковый препарат. Атом брома можно ввести на последней стадии реакцией электрофильного бромирования.

Бропиримин: ретросинтетический анализ



Разборка по двум связям C-N приводит к молекуле гуанидина и молекуле с 1,3-положением функциональных групп, после чего дальнейшее разбиение становится очевидным.

Бропиримин: ретросинтетический анализ

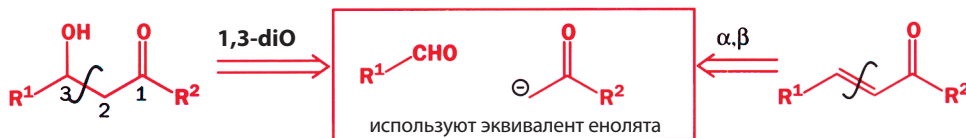


■ Гуанидин – сильно делокализованное органическое основание, описанное в гл. 8 (т. 1).

В результате 1,3-дикарбонильное соединение было получено с использованием реакции малонового эфира (в виде литиевого производного). Необычно, что в данном случае с хорошим выходом протекает C-ацилирование. Гетероцикл образуется просто при кипячении продукта с гуанидином. Бромирование этого гетероцикла приводит к бромпирину.

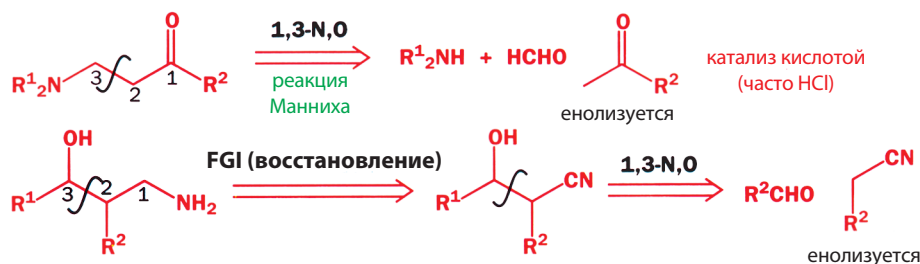
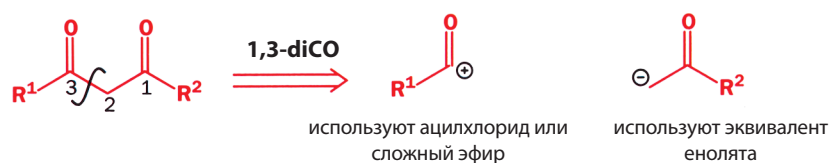
Выводы: разборки 1,3-diO-типа

3-Гидроксикарбонильные α,β -ненасыщенные карбонильные соединения:
используется альдольная конденсация



3-Аминокетоны и спирты:

используется реакция Манниха или альдольная конденсация с участием нитрила

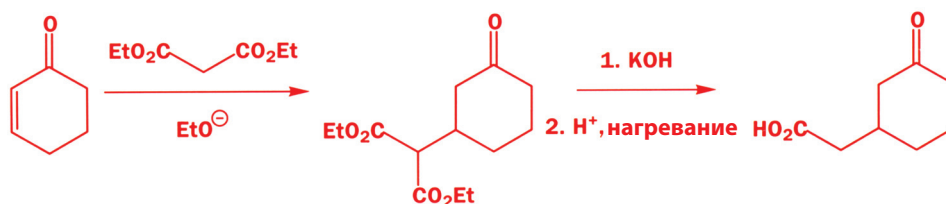
**1,3-Дикетоны: используется конденсация Кляйзена****Функциональные группы в 1,5-положении**

Приведенное ниже соединение содержит функциональные карбонильные группы не в 1,3-, а в 1,5-положении. Его разбиение приводит к еноляту в качестве одного из реагентов. Другим должен быть не α^1 -, а α^3 -синтон, другими словами, акцептор Михаэля.

1,5-Дикарбонильное соединение: ретросинтетический анализ



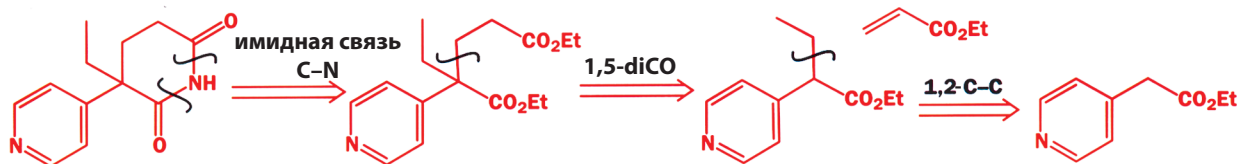
Синтез будет успешным при условии, что, во-первых, енолизироваться будет именно тот реагент, который требуется, и, во-вторых нуклеофил будет вступать в сопряженное присоединение (а не прямое 1,2-присоединение) к ненасыщенному карбонильному соединению (гл. 29). Производные малоновой кислоты легко енолизуются и вступают в присоединение по Михаэлю. Следовательно, они удобны для проведения реакций этого типа.



Присоединение енолятов по Михаэлю к α,β -ненасыщенным соединениям – хороший метод получения 1,5-дифункционализированных соединений. Если в целевой молекуле существует подобное 1,5-взаимоотношение, то прежде всего следует рассматривать возможность ее получения таким способом. Сле-

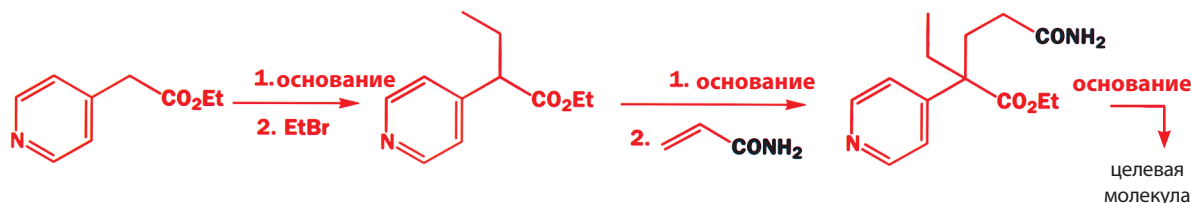
дующий пример – роглетимид, седативное средство, которое можно разобрать до эфира 1,5-дикарбоновой кислоты. Последующая разборка 1,5-diCO-типа дает соединение, которое легко получить этилированием полученного ранее енолята сложного эфира.

Роглетимид: ретросинтетический анализ



Синтез оказался наиболее эффективным при использовании в качестве акцептора Михаэля неперделного амида.

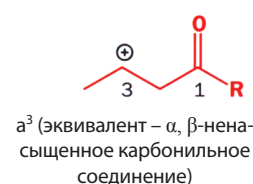
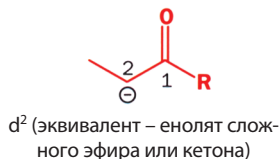
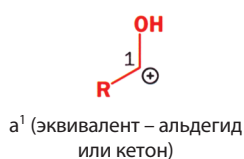
Роглетимид: синтез



Много примеров сопряженного присоединения енолятов приведено в гл. 29.

«Естественная реакционная способность» и обращение полярности («умполунг»)

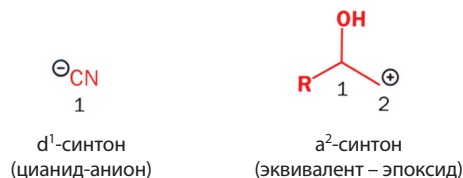
Вспомним синтоны, которые мы уже использовали в рассмотренных двух-групповых разборах.



Заметим, что акцепторные синтоны имеют нечетные цифровые обозначения, а донорные – четные. Донорные и акцепторные свойства чередуются в цепи при удалении от карбонильной группы. Эта «природная реакционная способность» карбонильных соединений объясняет, почему мы легко нашли пути получения 1,3- и 1,5-дифункционализированных соединений: они получаются комбинацией a^1+d^2 или a^3+d^2 . Реагенты, соответствующие синтонам типа d^1 или a^2 , более редкие. Следовательно, соединения с функциональными группами в 1,2- или 1,4-положении требуют специального ретросинтетического рассмотрения.

Фактически мы встречали только по одному примеру каждого из этих «неестественных» синтонов с реакционной способностью a^2 и d^1 . Такие синтоны обозначают немецким словом *Umpolung* («умполунг»), что означает **переполаризация** (обратная полярность), поскольку их естественная реакционная способность обращена. Такие реагенты являются ключевыми в синтезе 1,2- или 1,4-дифункционализированных соединений.

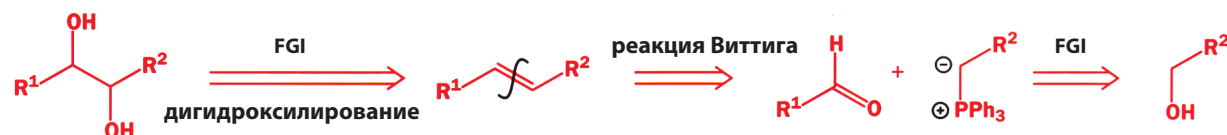
Два примера переполаризации



Мы завершим эту главу рассмотрением разборок 1,2- и 1,4-дифункционализированных соединений, поскольку они требуют от нас использования переполаризованных реагентов, эквивалентных d¹-, d³-, a²- и a⁴-синтонам. Существует очень много реагентов, соответствующих этим синтонам. Если вы интересуетесь ими более подробно, то сможете прочитать об этом в специальных изданиях.

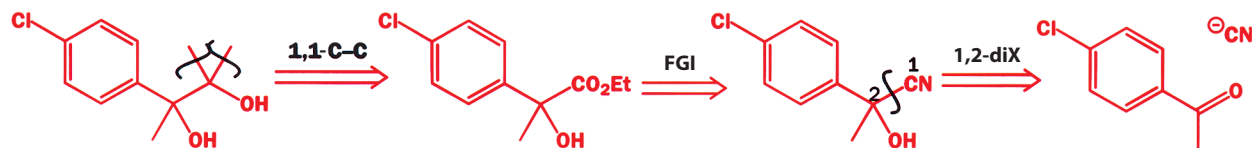
1,2-Дифункциональные соединения

Вы уже видели пути получения 1,2-дифункционализированных соединений, когда мы впервые говорили о двухгрупповых разборках. Так, в качестве a²-синтона мы можем использовать эпексид. Эпексиды, конечно, также представляют собой 1,2-дифункционализированные соединения. На практике они часто являются ключом к получению других 1,2-дифункциональных соединений. Мы просто используем их как структурный фрагмент, в котором функциональные группы уже имеют 1,2-расположение. Простейший подход к этому типу соединений – реакции электрофильного присоединения к алкенам. Если алкен получен реакцией Виттига, то разборка проводится (возможно) по связи между двумя функционализированными атомами углерода целевой молекулы. В приведенном ниже примере в качестве реакции электрофильного присоединения показано дигидроксилирование, но можно использовать также эпексидирование, бромирование или бромирование в воде с получением в качестве функциональных групп Br и OH.



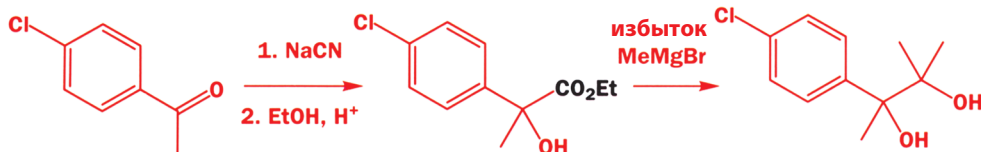
Возможны также обычные разборы по связи C–C, но в этом случае – это разбиения на «естественный» a¹-синтон и переполаризованный d¹-синтон. Один из часто используемых переполаризованных реагентов – цианид. Мы продемонстрируем его использование на примере синтеза транквилизатора фенагликодола. Третичный спирт с двумя одинаковыми группами R должен подсказать вам возможность использования присоединения двух эквивалентов реактива Гриньяра к сложному эфиру. Дальнейшее превращение функциональной группы приводит к нитрильной группе, необходимой для разборки 1,2-diX-типа на цианид и кетон.

Фенагликодол: ретросинтетический анализ



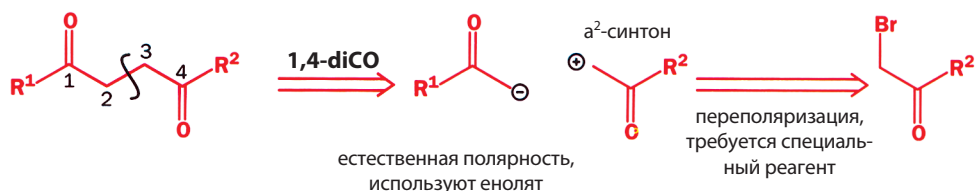
Очевидно, что исходное соединение доступно реакцией ацилирования хлорбензола по Фриделю–Крафтсу. Дальнейший синтез показан на схеме. Отметим, что нитрил можно превратить прямо в сложный эфир действием этанольного раствора кислоты и что необходим избыток реактива Гриньяра, поскольку свободная OH-группа разрушает некоторое его количество.

Фенагликодол: синтез



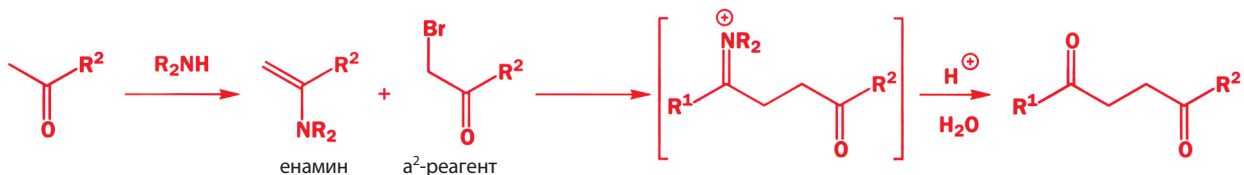
1,4-Дифункциональные соединения

Существует много возможных путей синтеза. Мы закончим данную главу кратким их анализом, чтобы показать, как много реакций вы уже знаете. Начнем с 1,4-дикарбонильного соединения. Мы могли бы рассмотреть разборку по центральной связи.

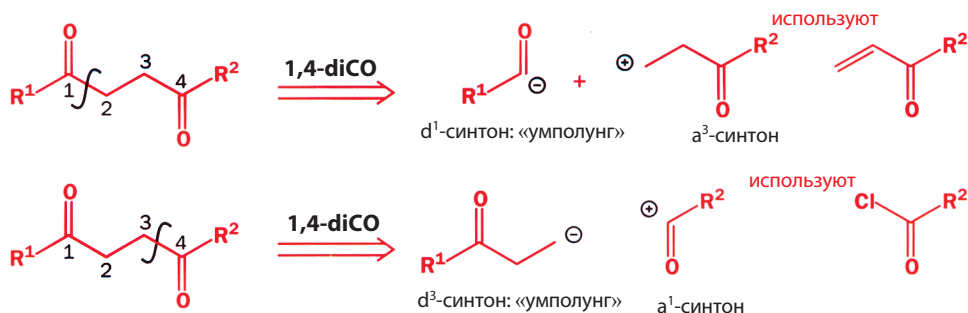


В качестве одного из реагентов можно использовать енолят, но другой должен быть получен в результате переполаризации. Это не очень сложный тип «умполунга», так как для этой реакции при правильном выборе эквивалента енол(ят)а великолепно подходят α -бромкарбонильные соединения. В гл. 26 мы предложили использовать для этой цели енамин. Синтез показан ниже.

Синтез 1,4-дикетона

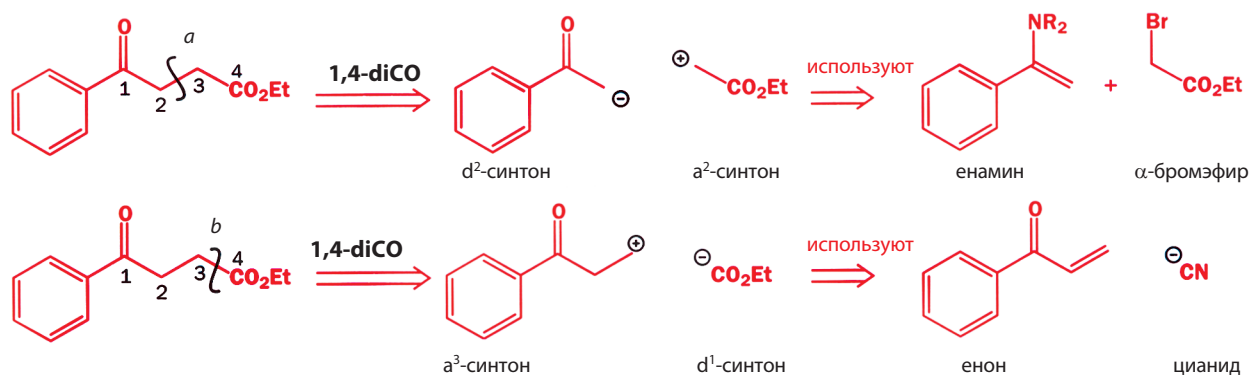


Попытаемся теперь провести разбиение по одной из других связей. Таких возможных разбиений два, поскольку два фрагмента различаются. Можно использовать или стратегию $d^1 + a^3$, или стратегию $a^1 + d^3$. В каждом случае мы имеем один естественный синтон и один, полученный в результате переполаризации.

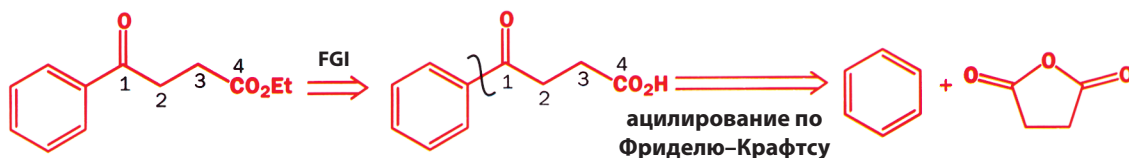


Эти подходы с использованием тех реагентов, которые вы встречали до сих пор, труднее для реализации. Примером стратегии $d^1 + a^3$ может служить сопряженное присоединение цианида к ненасыщенному карбонильному соединению. Эти данные должны убедить вас, что в синтезе 1,4-дикарбонильных соединений трудно избежать переполаризации. При получении приведенного ниже кетозэфира вы могли бы использовать две из трех показанных выше разборок.

■ Другой возможный подход – использование нитрогруппы и реакция Нефа – описан в конце гл. 29.



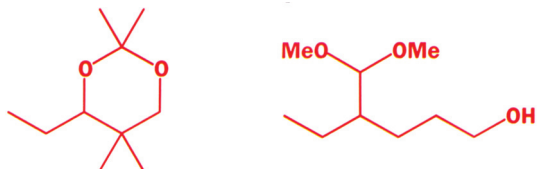
Существует только один способ избежать переполаризации. Он состоит в том, чтобы провести разбиение вне фрагмента, в котором функциональные группы находятся в 1,4-положении. Мы уже видели эту стратегию в действии (с. 447). Она заключается в ацилировании бензола по Фриделю–Крафтсу (гл. 22) действием циклического ангидрида и приводит прямо к нужному продукту по короткому пути. Эта стратегия допустима только при наличии доступных исходных соединений, что бывает лишь в некоторых случаях.



В данной главе мы хотели показать вам только основные идеи ретросинтетического анализа. Эти идеи подкрепляют важнейшую концепцию, согласно которой основой органических реакций является комбинация электрофила и нуклеофила. Синтез и реакционная способность – две стороны одной медали. С этого момента мы будем использовать методологию, показанную в этой главе, когда это будет необходимо для понимания синтеза.

Задачи

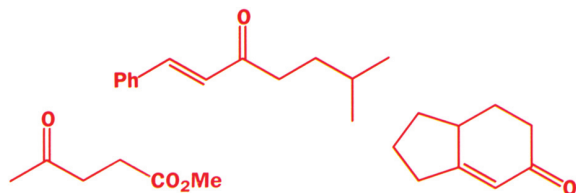
1. Предложите пути получения двух приведенных ниже соединений. Покажите положения разборок и обозначьте цифровыми индексами взаимное расположение функциональных групп.



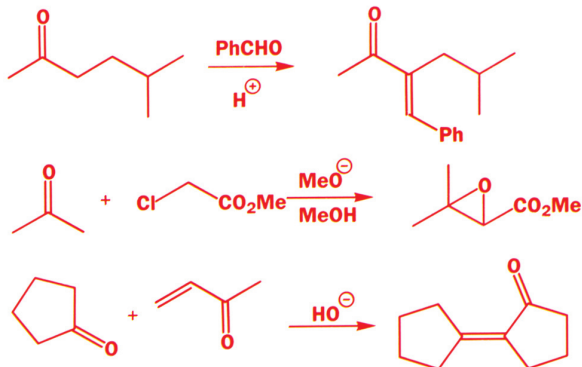
2. Предложите пути синтеза двух приведенных ниже соединений, объяснив ваш выбор реагентов и способы достижения нужной селективности.



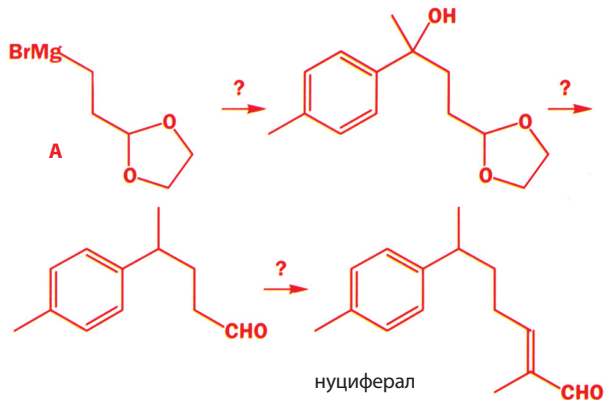
3. Реакции, которые необходимо обсудить при решении данной задачи, были предложены для синтеза трех следующих целевых молекул:



В действительности каждая реакция привела к образованию продукта иного строения, показанного ниже. Что было сделано неправильно? Предложите пути синтеза, позволяющие получить целевые молекулы.



4. Природное соединение нуциферал было синтезировано по следующей схеме:



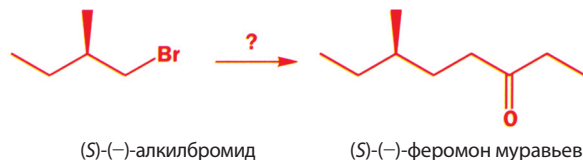
а) Предложите метод синтеза исходного соединения А.

б) Предложите реагенты для осуществления каждой стадии синтеза.

в) Изобразите схему ретросинтетического анализа, показывающую все возможные разборы, которые вы рассматривали при планировании синтеза, и отметьте их приемлемость.

г) Какому синтону соответствует исходное соединение А?

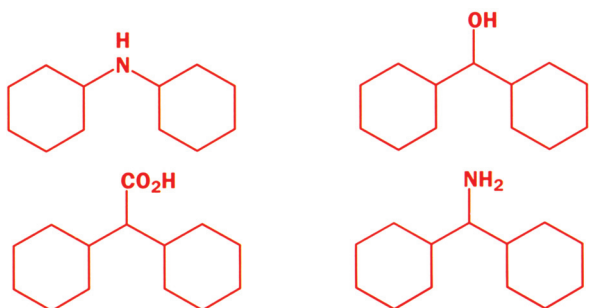
5. Требуется провести синтез энантимерно чистого феромона муравьев. Одним из возможных исходных соединений мог бы быть энантимерно чистый алкилбромид, показанный ниже. Предложите схему синтеза феромона на основе этого или другого исходного соединения.



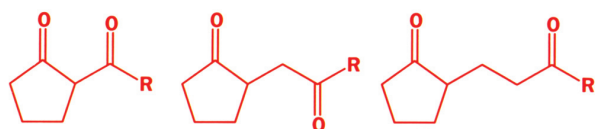
6. Покажите, как взаимное расположение двойной связи и карбоксильной группы влияет на предположительную схему синтеза следующей ненасыщенной кислоты:



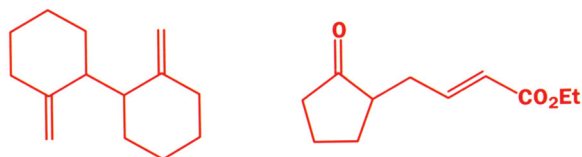
7. Как можно получить эти соединения?



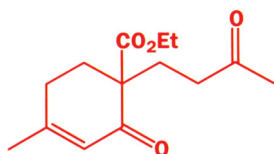
8. Покажите, как взаимное расположение двух функциональных групп может влиять на схему синтезов следующих diketонов.



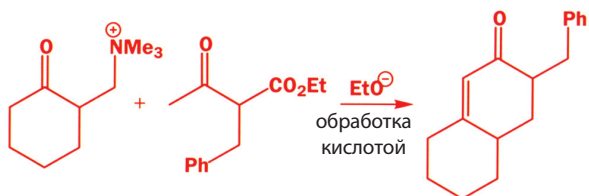
9. Предложите схемы синтеза приведенных ниже соединений. (Подсказка: рассмотрите 1,4-дикарбонильные интермедиаты.)



10. Предложите схему получения следующего дикетон-эфира из простых исходных соединений.

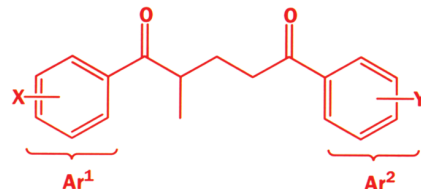
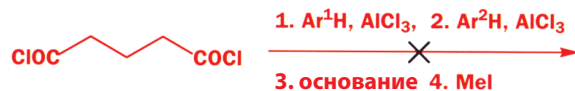


11. Объясните, что происходит в приведенной ниже реакции. Изобразите схему ретросинтетического анализа, соответствующего этому синтезу. Как бы вы получали исходные соединения?

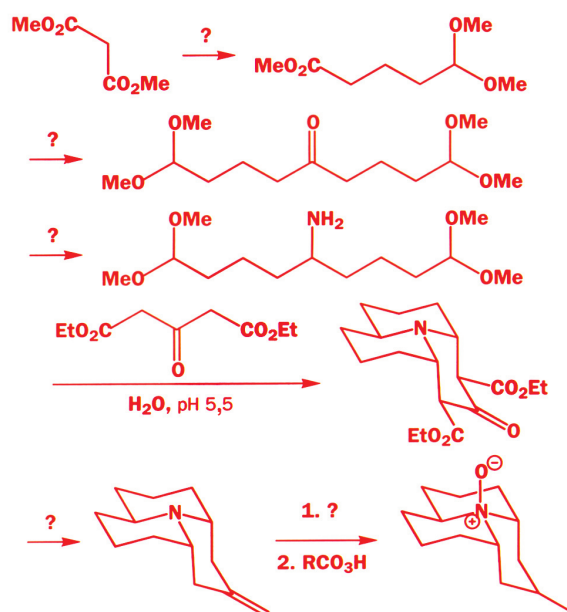


12. Приведенные diketоны с различными арильными группами на концах цепи были необходимы для фотохимических исследований. Их можно получить ацилированием по Фриделю–Крафту с использованием дихлорангидрида дикарбоновой кислоты,

но выходы при этом невысоки. Почему этот метод плох? Предложите лучшую схему синтеза.

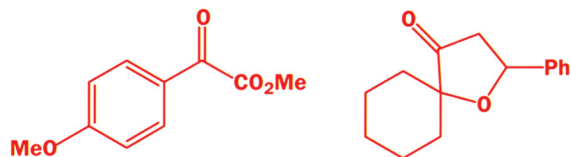


13. На схеме ниже приведен синтез защитного соединения божьей коровки кокцинеллина.



Предложите реагенты для проведения реакций, обозначенных «?» (может потребоваться несколько стадий) и приведите механизмы остальных реакций.

14. Предложите схемы синтеза следующих соединений.



Возвращаясь
к прочитанному

- Химия карбонильных соединений (гл. 6, 12 и 14)
- Кинетический и термодинамический контроль (гл. 13)
- Реакция Виттига (гл. 14)
- Сопряженное присоединение (гл. 10)
- Стереохимия (гл. 16)
- Реакции элиминирования (гл. 19)
- Восстановление (гл. 24)
- Химия енол(ят)ов (гл. 26–29)

Обсуждаемые проблемы

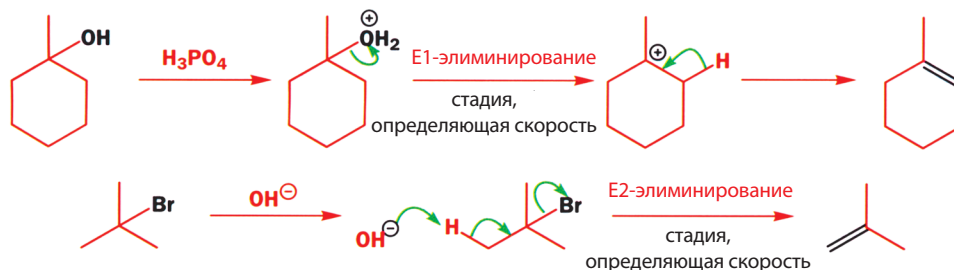
- Различие между *Z*- и *E*-алкенами
- Почему важно контролировать *Z/E*-геометрию алкенов
- Нестереоселективность элиминирования
- *цис*-Конфигурация циклических алкенов
- Равновесие алкенов приводит к *транс*-изомеру
- Действие света и природа зрения
- Олефинирование по Джулиа и реакция Виттига
- Надежные методы восстановления алкинов

Заглядывая в перед

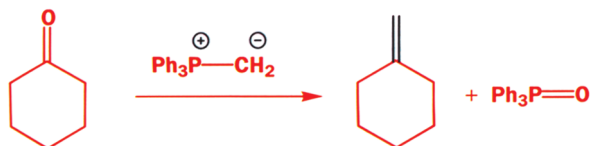
- Диастереоселективность (гл. 33–34)
- Перициклические реакции (гл. 35–36)
- Реакции фрагментации (гл. 38)
- Радикалы и карбены (гл. 39–40)
- Химия элементов главных групп (гл. 46–47)
- Асимметрический синтез (гл. 45)
- Полимеризация (гл. 52)
- Органический синтез (гл. 53)

Зависимость свойств алкенов от их геометрии

Вы уже встречали реакции с участием алкенов во многих главах, но обсуждение методов *получения* алкенов было до сих пор сильно ограниченным. Реакциям элиминирования была посвящена гл. 19, где обсуждались E1- и E2-реакции.



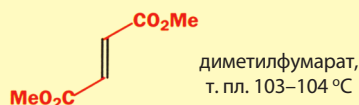
В гл. 14 (т. 1) обсуждалась важная реакция, называемая реакцией Виттига, которая также приводит к образованию алкенов.



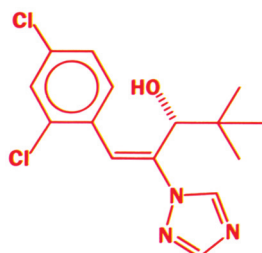
В данной главе мы будем обсуждать реакции, подобные написанным выше. Нас будет интересовать, как получить двойную связь с заданной геометрией. Геометрические изомеры алкенов – различные соединения с различающимися физическими, химическими и биологическими свойствами. Их часто сложно разделить хроматографией или перегонкой, поэтому важно иметь методы получения изомеров алкенов в чистом виде.

Различные физические свойства: малеат и фумарат

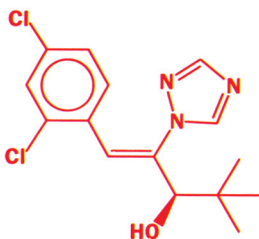
(*Z*)- и (*E*)-Диметилбут-2-ендиоаты обычно называют диметилмалеатом и диметилфумаратом. Это яркий пример того, как могут различаться физические свойства геометрических изомеров. Диметилмалеат – жидкость (т. кип. 202 °C ; плавится при –19 °C), тогда как диметилфумарат – кристаллическое вещество (т. пл. 103–104 °C).

**Почему важно уметь контролировать геометрию двойной связи?**

Активность фунгицида диниконазола зависит от геометрии его двойной связи: *E*-изомер нарушает метаболизм грибов, тогда как *Z*-изомер биологически неактивен.

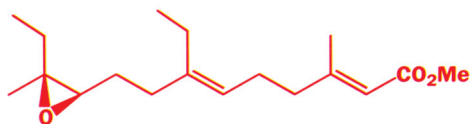


диниконазол: *E*-изомер обладает фунгицидной активностью

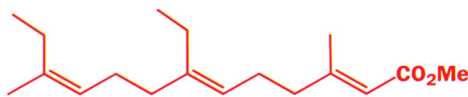


Z-изомер неактивен

Если удастся предотвратить половое созревание паразитических насекомых, то они не смогут размножаться. Таким образом можно держать под контролем их численность. Половое созревание насекомых контролируют их ювенильные гормоны, одним из которых является моноэпоксид показанного ниже триена.



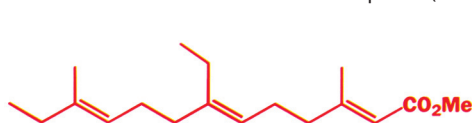
ювенильный гормон насекомого:
активность = 1000



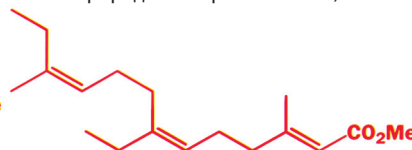
Z,E,E-триен: активность = 100

Синтетические аналоги этого соединения, например изображенные ниже триены, также эффективны для задержки роста насекомых при условии именно такой геометрии двойных связей. *Z,E,E*-Изомер этого триена примерно в два раза более активен, чем *E,E,E*-изомер, и более чем в 50 раз активнее *E,Z,Z*- или *Z,E,Z*-изомеров.

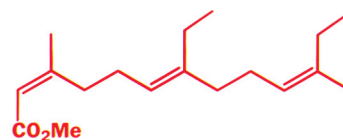
активность аналогов ювенильного гормона (активность природного гормона = 1000)



E,E,E-триен: 40



Z,Z,E-триен: <2

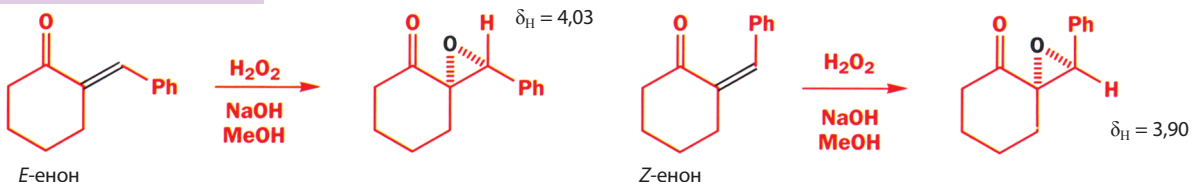


Z,E,Z-триен: <2

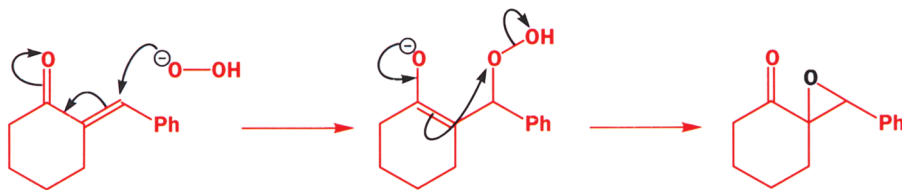
Это только два примера из огромного числа соединений, у которых *E*- и *Z*-изомеры обладают настолько различными свойствами, что один нельзя использовать там, где необходим другой.

В химических реакциях *E*- и *Z*-изомеры обычно дают продукт одного и того же типа, хотя часто с различной стереохимией. Два геометрических изомера могут также реагировать с сильно различающимися скоростями. Например, реакция этих сопряженных *E*- и *Z*-енонов с щелочным раствором пероксида водорода приводит в каждом случае к эпоксидам, но с различной стереохимией, и скорости этих реакций сильно различаются.

Позже вы увидите, как получают эти изомеры.



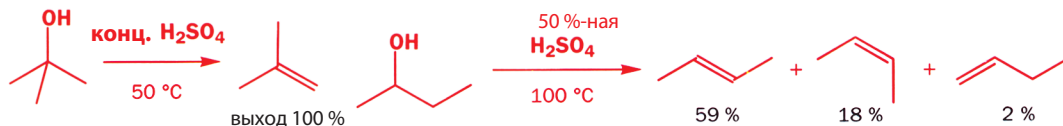
Эпоксидирование *E*-енона заканчивается за 2 ч, и эпексид образуется с выходом 78 %. Реакция *Z*-енона протекает очень медленно – только 50 % исходного соединения превращается в эпексид в тех же самых условиях в течение недели. Механизм включает сопряженное присоединение и циклизацию с разрывом слабой связи O–O (гл. 23). Замыкание трехчленного цикла происходит достаточно быстро, и в продукте сохраняется стереохимия промежуточно образующегося енолята.



Реакции элиминирования часто протекают неселективно

В гл. 19 мы объясняли, почему предпочтительно образуется более замещенная двойная связь (с. 60) и почему *E*-алкены более устойчивы, чем *Z*-алкены (с. 58).

В гл. 19 было показано, что для получения алкенов из спиртов действием кислот или из алкилгалогенидов действием оснований можно использовать реакции элиминирования. Катализируемая кислотой дегидратация *трет*-бутанола протекает эффективно, поскольку невозможно образование изомерных алкенов с другим положением двойной связи. Но аналогичная реакция *втор*-бутанола совершенно неселективна. Как и следовало ожидать, образуется почти исключительно более замещенный алкен, но даже в этом случае он представляет собой смесь геометрических изомеров.



Как же тогда можно использовать реакцию элиминирования для получения только одного геометрического изомера? Вы уже встречали такую реакцию на с. 000, а в данной главе познакомитесь и с другими подобными реакциями. Селективные реакции образования двойных связей относятся к четырем основным типам. Мы рассмотрим каждый из них, а затем суммируем наиболее важные методы в конце этой главы.

• Основные способы получения алкенов в виде единственных геометрических изомеров

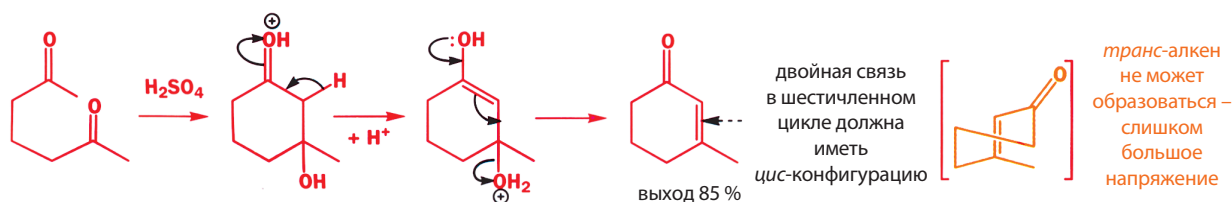
1. Возможно существование только одного геометрического изомера (например, *цис*-двойная связь в шестичленном цикле).
2. Геометрические изомеры находятся в равновесии, и образуется более устойчивый из них (обычно *E*).
3. Реакция стереоселективна, и *E*-алкен образуется как основной продукт в результате кинетического контроля.
4. Реакция стереоспецифична, и геометрия алкена определяется стереохимией исходного соединения и механизмом реакции.

Иногда геометрические изомеры называют диастереомерами в том смысле, что они являются стереоизомерами, но не представляют собой зеркальные отображения друг друга. Однако в данной главе мы будем избегать употребления такого названия, так как для большинства химиков слово диастереомер ассоциируется с трехмерной стереохимией.

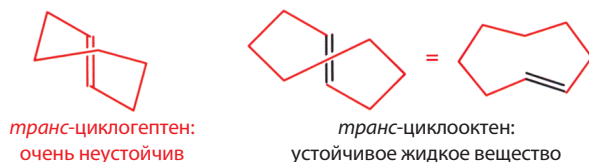
Соединения с размером цикла от трех- до семичленного могут содержать только *цис*-двойные связи

В гл. 28 было описано аннелирование по Робинсону как метод получения циклогексенонов. Продукт стадии элиминирования содержит двойную связь, но вопрос о ее геометрии не встает, поскольку в шестичленном цикле может существовать только двойная связь *цис*-геометрии, так как *транс*-двойная связь была бы слишком напряженной.

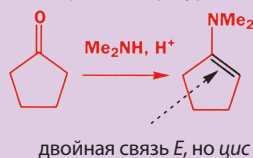
Эти реакции относятся к типу 1 в приведенном перечне.



То же самое верно для трех-, четырех-, пяти- и семичленных циклов, хотя *транс*-циклопентен и может существовать в течение короткого времени. В то же время ненамного больший по размеру восьмичленный цикл может содержать *транс*-двойную связь, и *транс*-циклооктен является устойчивым соединением, хотя и менее стабильным, чем *цис*-циклооктен.

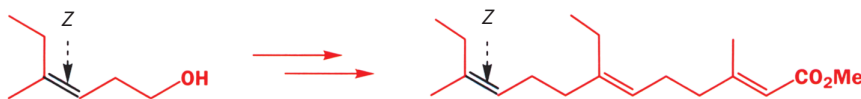


► Будьте внимательны! Термины *цис* и *транс* не всегда однозначно соответствуют терминам *Z* и *E*. Посмотрите на реакцию получения енамина из циклогексанона, в которой образуется двойная связь. Мы должны обозначить ее как *цис*- (она находится внутри цикла). Но применение строгих правил *E/Z*-номенклатуры (с. 57) показывает, что это *E*-изомер. Как и в случае часто используемых терминов *син* и *анти* (гл. 16, т. 1), не существует жестких правил для определения, имеет ли двойная связь *цис*- или *транс*-конфигурацию

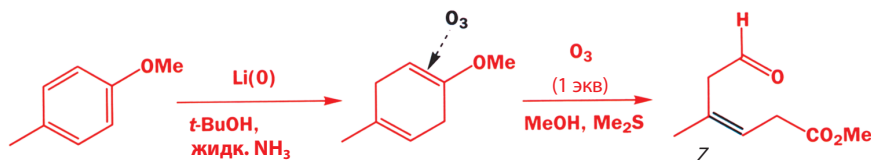


■ Озон – реагент окислительного расщепления двойной связи C=C. Продукты такого расщепления имеют в составе карбонильные группы при бывших атомах углерода двойной связи. Механизм этой реакции описан в гл. 35.

Вы можете подумать: не слишком ли этот метод тривиален, чтобы называться методом контролирования геометрии двойной связи. Ведь он используется только для получения циклических алкенов. Химики уверены, что нет! Этот *цис*-алкен был необходим Кори в качестве интермедиата в синтезе ювенильного гормона, о котором речь шла выше (он образует левый фрагмент структуры этого гормона, как показано на схеме).



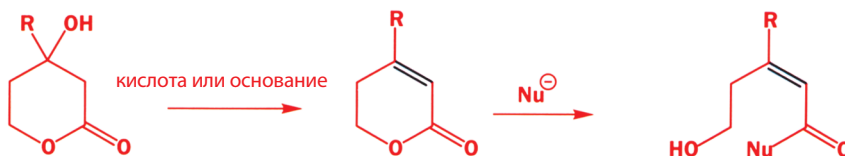
Кори предположил, что *Z*-двойную связь легче всего получить, начав синтез с циклической молекулы (в ней возможно существование только *цис*-двойной связи), а затем раскрыв цикл с образованием необходимого соединения. Вот как он осуществил это.



Восстановление по Берчу (гл. 24) простого ароматического эфира приводит к образованию двух *цис*-двойных связей (отметим, что одна из них на самом деле имеет *E*-конфигурацию!). Более реакционноспособная (поскольку электронная плотность на ней повышена) из них первой реагирует с озоном с образованием альдегидоэфира, в котором двойная связь *Z*-геометрии сохраняется. NaBH₄ восстанавливает альдегидную группу до гидроксильной, которую далее необходимо удалить. Хорошим способом для этого служит тозилрование и восстановление LiAlH₄. В результате группа OTs замещается на H. Алюмогидрид лития также восстанавливает сложноэфирную группу до гидроксильной, приводя к образованию необходимого Кори соединения.



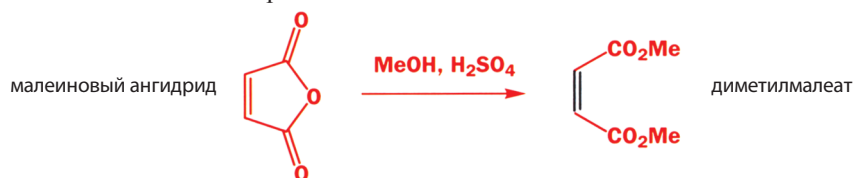
Полностью углеродный цикл совсем не обязателен для сохранения *цис*-геометрии двойной связи. Можно использовать также лактоны (циклические сложные эфиры) и циклические сложные ангидриды. Двойная связь в пяти- или шестичленном соединении должна иметь *цис*-конфигурацию, а такие производные достаточно легко получить. Дегидратация этого гидроксилактона может давать только *цис*-алкен, а раскрытие цикла под действием нуклеофила (спирт, гидроксид-анион, амин) приводит к соединению с открытой цепью и тоже с *цис*-двойной связью. Мы начнем следующий раздел с рассмотрения аналогичного примера с участием альдегида.



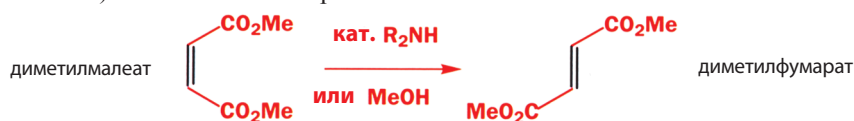
■ Эти реакции относятся к типу 2 списка на с. 455.

Равновесие алкенов, смещенное в сторону термодинамически более стабильного изомера

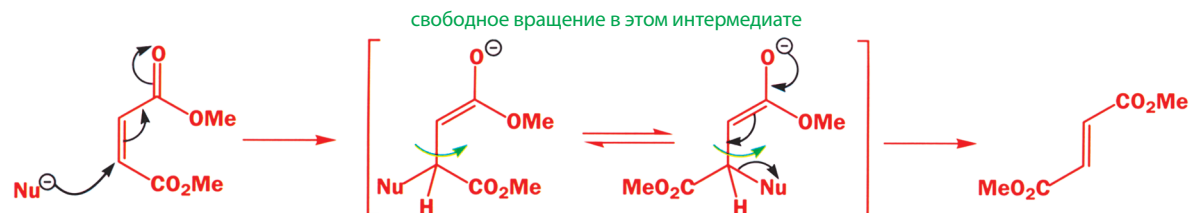
Ациклические *E*-алкены обычно более устойчивы, чем ациклические *Z*-алкены, поскольку они менее пространственно затруднены. *Z*-Алкены самопроизвольно не превращаются в *E*-алкены, поскольку π -связь препятствует свободному вращению: энергия, необходимая для разрыва π -связи, составляет около 260 кДж/моль (вращение вокруг σ -связи требует около 10 кДж/моль). Поэтому следующий результат может показаться вам неожиданным: диметилмалеат легко получить кипячением малеинового ангидрида в метаноле в присутствии кислотного катализатора.



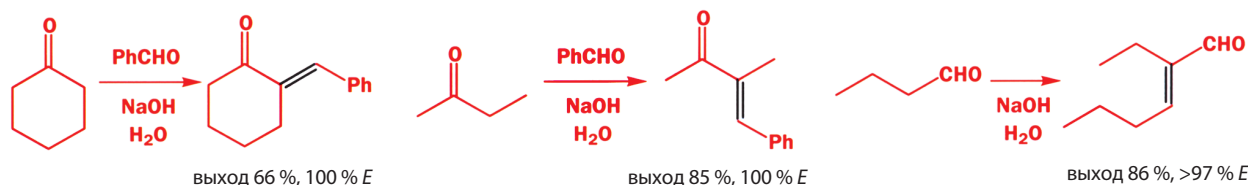
Если выделить продукт тотчас же после образования, то получится жидкость (т. кип. 199–202 °C). Это диметилмалеат. Однако если оставить продукт постоять, то образуются кристаллы диметилфумарата (*E*-изомера диметилмалеата). Как могла геометрия так легко измениться?



Объяснение состоит в том, что процесс очень сильно ускоряется в присутствии следов амина. Присоединение по Михаэлю этого амина, или метанола, или любого другого нуклеофила протекает по механизму, включающему разрыв π -связи. В образующемся интермедиате происходит свободное вращение, и реэлиминирование нуклеофила может давать либо *E*-, либо *Z*-алкен. Большая устойчивость и кристаллическое состояние *E*-алкена приводит к его преобладанию в равновесной смеси. Следовательно, присоединение по Михаэлю обеспечивает механизм равновесия *Z*- и *E*-алкенов.



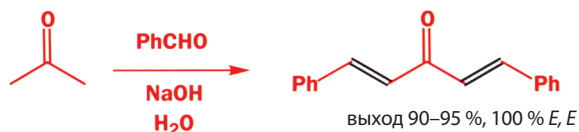
Подобный механизм определяет и геометрию двойной связи, образующейся в альдольных реакциях с последующей дегидратацией с образованием α,β -ненасыщенных карбонильных соединений. В результате обратимого присоединения по Михаэлю, протекающего в ходе реакции, любой образующийся *Z*-алкен находится в равновесии со своим *E*-изомером.



Эта реакция – еще один пример реакций образования *Z*-алкенов из циклических исходных соединений.

По этой причине очень трудно получить *Z*-алкены, в которых двойная связь сопряжена с реакционноспособной электрофильной группой, например альдегидной.

Продукт двукратной альдольной реакции ацетона с бензальдегидом, называемый дибензилиденацетоном (dba), – один из солнцезащитных препаратов. Он также используется в металлоорганической химии в качестве лиганда. Дибензилиденацетон легко получить в геометрически чистом виде простой альдольной реакцией. В этом случае также обратимое присоединение по Михаэлю позволяет осуществляться равновесному переходу *Z*-продукта в *E*.



Для равновесных превращений алкенов с двойными связями, не сопряженными с карбонильными группами, требуются другие реагенты

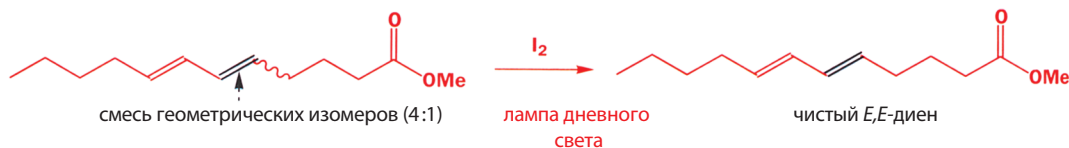
Иод быстро присоединяется не только к акцепторам Михаэля, но и к большинству других алкенов. Следовательно, он может быть использован для осуществления равновесного превращения геометрически изомерных алкенов.

► Показанные волнистыми линиями связи обычно означают следующее: или стереохимия неизвестна, или соединение представляет собой смесь изомеров. Здесь это, кроме того, означает, что стереохимия в данном случае неважна!



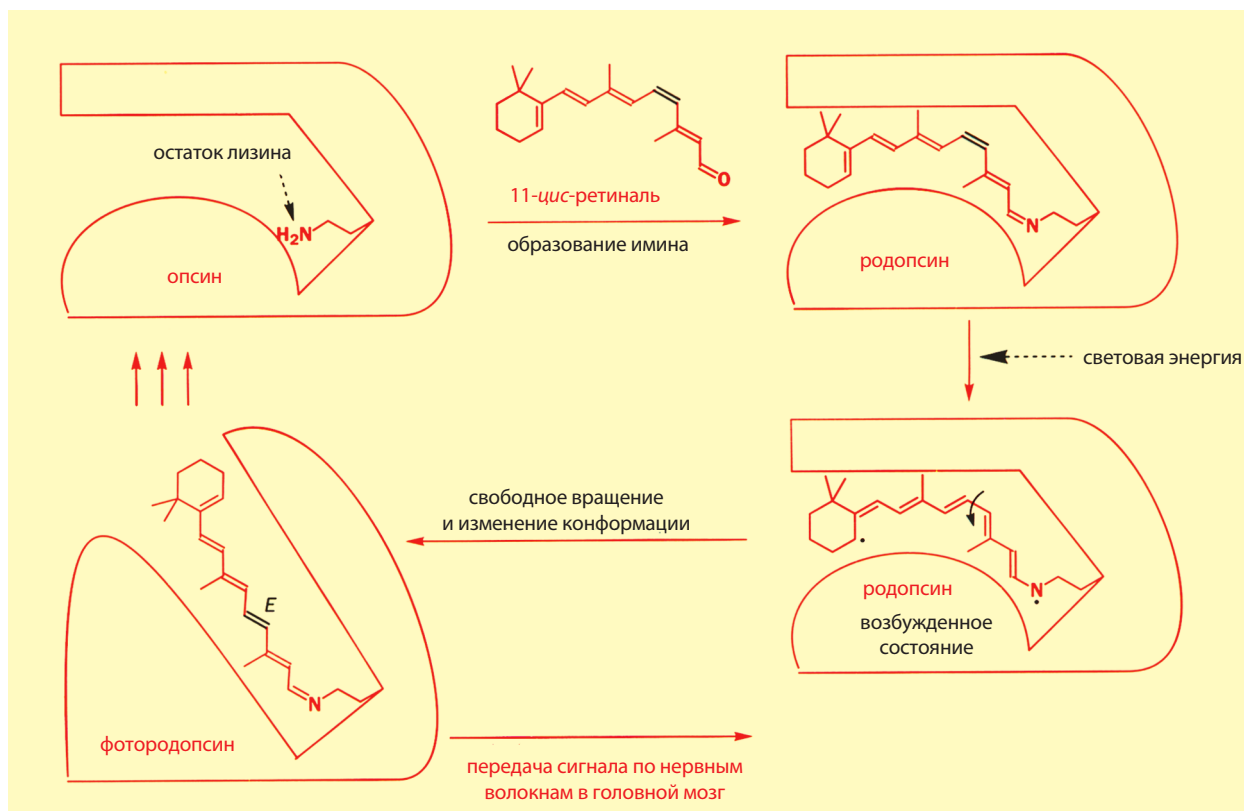
► Присоединение – элиминирование иода может протекать либо по ионному, либо по радикальному механизму. Радикальному пути способствует облучение светом – в гл. 39 будет показано, почему это происходит. При этом свет поглощается иодом, а не алкеном.

Группе японских химиков требовалось синтезировать *E,E*-диен, показанный ниже. Он был необходим для синтеза нейротоксического соединения, обнаруженного в яде, выделяемом некоторыми видами лягушек. К сожалению, их синтез (в котором использовалась реакция Виттига, см. гл. 14 и далее в этой главе) приводил только к 4:1 *E*-селективности образования одной из двойных связей. Для получения чистого *E,E*-диена они провели равновесное превращение *E,Z*-диена в *E,E*-диен обработкой иодом при облучении лампой дневного света.



Химическая природа зрения

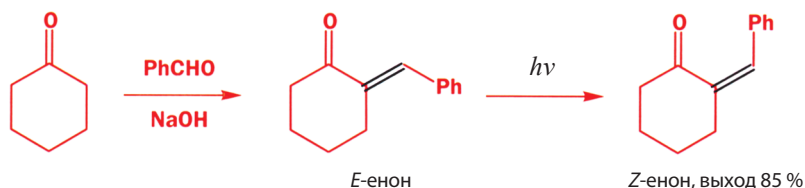
В организме человека *цис*-алкен 11-*цис*-ретиаль используется для детектирования света. Основу химического механизма, обуславливающего зрение, представляет реакция *цис*–*транс*-изомеризации. Светочувствительный пигмент в ячейках сетчатки представляет собой имин, образующийся при реакции 11-*цис*-ретинола с лизинным остатком белка опсина. При поглощении света соединением опсина с ретиналем, называемым родопсин, происходит перенос одного из электронов сопряженной полиеновой системы на разрыхляющую орбиталь. Свободное вращение в этом возбужденном состоянии позволяет *цис*-двойной связи изомеризоваться в *транс*-двойную связь. Происходящие при этом конформационные изменения в молекуле белка вызывают каскад реакций, которые в конечном счете ведут к передаче сигнала по нервным волокнам в головной мозг.



Использование света для получения *Z*-алкенов из *E*-алкенов

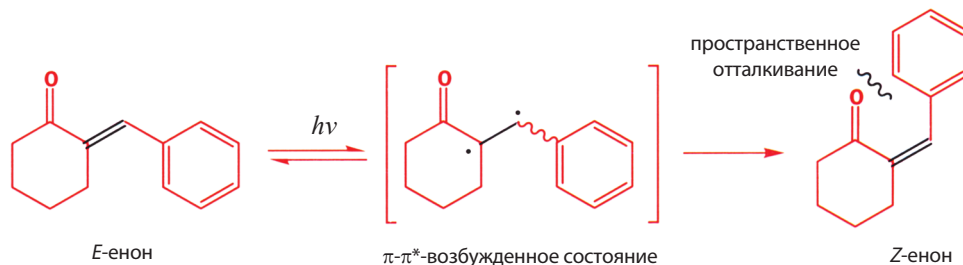
Свет позволяет осуществить равновесные переходы двух изомеров алкена путем возбуждения π -электрона на π^* -орбиталь, но этот процесс не обязательно происходит одинаково эффективно для обоих изомеров. Одно из различий между *цис*- и *транс*-алкенами состоит в том, что *транс*-алкены часто поглощают свет лучше, чем *цис*-алкены: они поглощают свет с большей длиной волны и в большей степени. Это особенно справедливо для двойных связей, сопряженных с карбонильными группами. Пространственные затруднения часто вынуждают *цис*-алкены «скручиваться» вокруг σ -связи, соседней с двойной связью, и тогда сопряжение менее эффективно. Хорошим примером может служить енон, который мы рассматривали выше. Альдольная конденсация циклогексанона и бензальдегида дает чистый *E*-алкен. Облучение длинноволновым УФ-светом приводит к его равновесному превращению в *Z*-алкен с великолепным выходом.

■ Для инициирования равновесных превращений алкенов в присутствии иода использовался свет лампы дневного света. Коричневый иод хорошо поглощает видимый свет. В данном примере вместо иода используется УФ-облучение, которое поглощает сам алкен (см. орбитальные диаграммы в гл. 7).

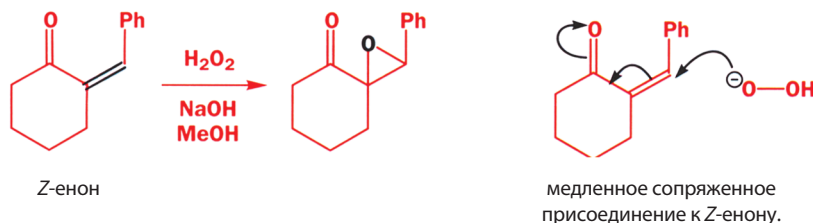


В этом *Z*-еноне бензольное кольцо и еноновая система не могут располагаться в одной плоскости. Поэтому их плоскости разворачиваются относительно друг друга, и сопряжение оказывается не таким хорошим, как в *E*-еноне. Длинно-

волновый свет поглощается только *E*-еноном, который при этом переходит в возбужденное состояние. Возможно превращение всего *E*-енона в *Z*-енон, который не так эффективно возбуждается светом.



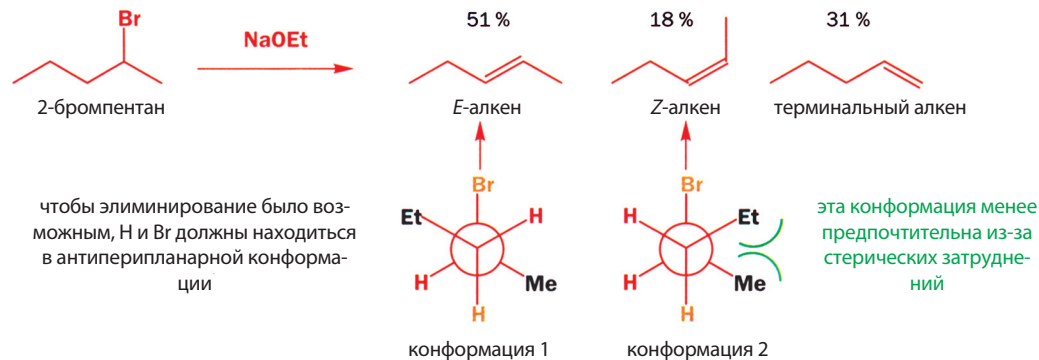
«Скручивание» и потеря сопряжения является также причиной обсуждавшегося выше очень медленного эпексидирования *Z*-енона. Сопряженное присоединение протекает значительно лучше, если имеется хорошее сопряжение между двойной связью и карбонильной группой. Стадией, определяющей скорость эпексидирования, является стадия сопряженного присоединения.



E-Алкены могут быть получены

стереоселективными реакциями элиминирования

В гл. 19 было показано, что реакции $E1$ -элиминирования в основном приводят к получению *E*-алкенов (один пример уже обсуждался ранее в этой главе), поскольку переходное состояние, ведущее к образованию *E*-двойной связи, имеет меньшую энергию по сравнению с переходным состоянием, ведущим к образованию *Z*-двойной связи. Другими словами, $E1$ -реакция является стереоселективной, и ее стереоселективность контролируется кинетически. $E2$ -Реакция подобна ей, если имеется выбор способных отщепляться протонов. Обработка 2-пентилбромида основанием приводит к образованию приблизительно трехкратного избытка *E*-алкена по сравнению с *Z*-алкеном, поскольку переходное состояние, ведущее к *E*-алкену и соответствующее конформации 1 на рисунке ниже, имеет более низкую энергию, чем переходное состояние, ведущее к *Z*-алкену (соответствующее конформации 2). Это опять результат кинетического контроля.

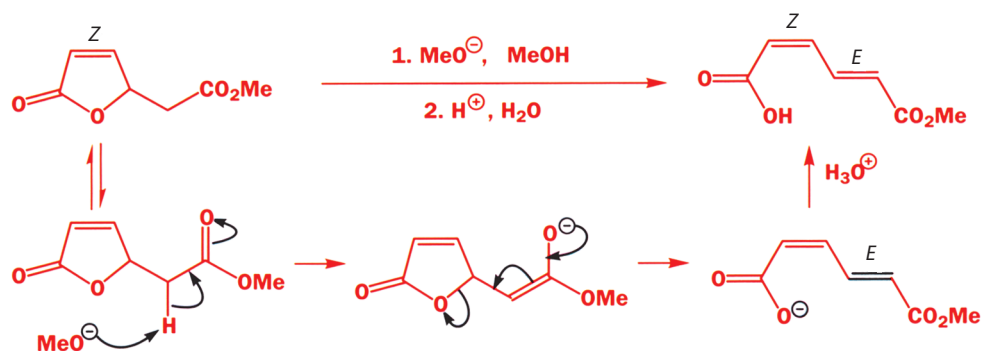


■ Эти реакции относятся к типу 3 (с. 455).

■ Если вы забыли различие между стереоселективной и стереоспецифичной реакциями или между термодинамическим и кинетическим контролем, то перечитайте гл. 13 (т. 1) и 19. Эти концепции очень важны для понимания материала данной главы.

Однако независимо от того, протекает ли реакция по E2- или E1-механизму (с. 55), стереоселективность не очень высока. Региоселективность реакции также невысока. Суть проблемы состоит в том, что одной из отщепляющихся групп всегда является H (в этих случаях либо в виде HBr, либо H₂O), а в большинстве органических молекул имеется много атомов H, способных к отщеплению!

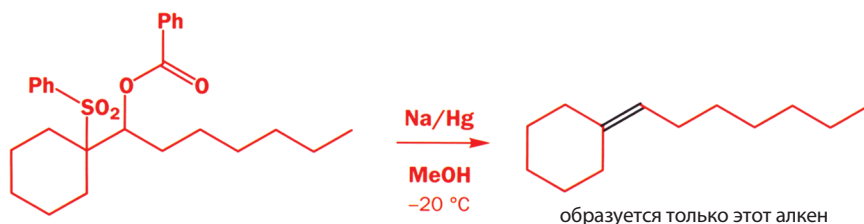
И стерео-, и региоселективность оказывается лучшей в случае E1cB-реакций, как, например, при раскрытии цикла этого ненасыщенного лактона под действием основания. Двойная связь в цикле имеет Z-конфигурацию, но новая двойная связь, образующаяся в результате раскрытия цикла, предпочтительно имеет E-геометрию. Переходное состояние стадии элиминирования уже имеет строение, подобное продукту реакции, а по простым стерическим соображениям для него предпочтительна E-конфигурация.



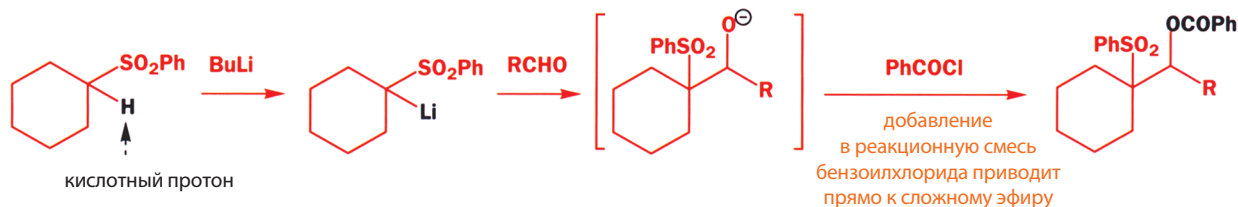
Олефинирование по Джулиа – региоспецифичное и коннективное

Эта реакция является реакцией элиминирования: фенилсульфонильная (PhSO₂) и бензоатная (PhCO₂) группы исходного соединения отщепляются с образованием двойной связи. Однако реакция протекает полностью региоселективно. Доказано, что в результате образуется единственный алкен с двойной связью между двумя атомами углерода, при которых находились группы PhSO₂ и PhCO₂. Протеканию элиминирования способствуют восстановители, обычно амальгама натрия (раствор металлического натрия в ртути), и оно эффективно протекает для различных соединений, в которых по соседству с уходящей группой имеется фенилсульфонильная группа. Эта реакция называется **олефинированием по Джулиа** по имени Марка Джулиа (р. 1922), работавшего в лондонском Imperial College вместе с сэром Дерекком Бартоном, а в настоящее время – в Париже (Ecole Normale), и является его наиболее известной работой по химии сульфононов.

► **Олефины** – альтернативное название алкенов, а **олефинирование** просто означает синтез алкенов обычно посредством образования одновременно и σ-, и π-связей.



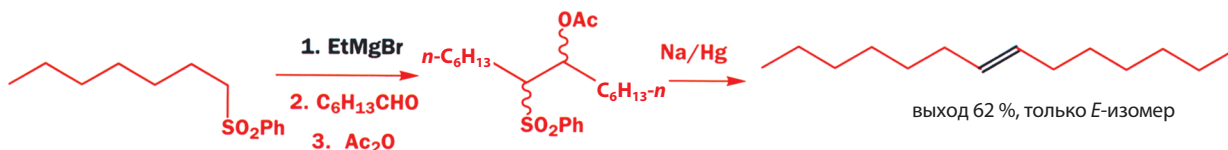
Обычно в качестве уходящей группой используется карбоксилатная, например ацетатная или бензоатная. Такие исходные соединения очень легко получить. Как вы увидите в гл. 46, сульфоны легко депротонировать по соседнему с атомом серы положению действием сильных оснований, например бутиллития или реактивов Гриньяра. Полученный анион, стабилизированный серосодержащей группировкой, может присоединяться к альдегидам. Стадию этерификации, в результате которой образуется ацетатная или бензоатная группа, можно провести в том же самом реакционном сосуде, что и присоединение. Так получают исходное соединение для показанной выше реакции элиминирования.



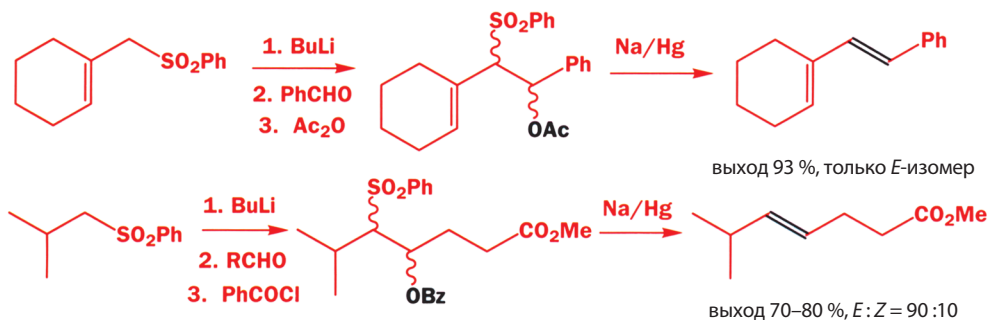
Эта короткая последовательность реакций (начинающаяся с сульфона и альдегида и заканчивающаяся алкеном) известна под названием олефинирование по Джулия. Это наш первый пример **коннективного синтеза двойной связи**. Другими словами, образующаяся двойная связь соединяет вместе две исходные молекулы (альдегид и сульфон). Наиболее важная коннективная реакция образования двойных связей – реакция Виттига, о которой речь пойдет далее в этой главе.

Стереоселективность олефинирования по Джулия

Ниже приведен результат простого олефинирования по Джулия.

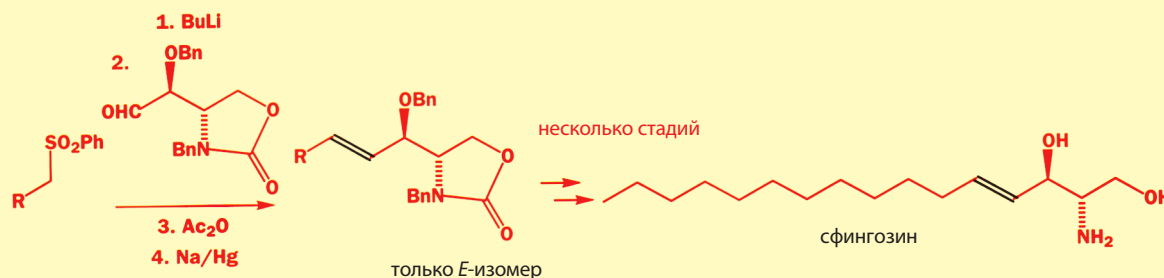


Отметим, что депротонирование можно производить действием BuLi или EtMgBr, а дальнейшее ацилирование – действием уксусного ангидрида или бензоилхлорида. Вы можете заметить, что все эти реакции протекают с высокой *E*-стереоселективностью. Олефинирование по Джулия является одним из наиболее важных путей коннективного получения двойных связей *E*-конфигурации.



Дополнительный пример – получение сфингозина

В 1987 г. американские химики изучали синтез некоторых биологических молекул с использованием ферментов. Одним из заинтересовавших их соединений был сфингозин – аминокспирт, составляющий основу сфинголипидов (жироподобных молекул, обнаруженных в клеточных мембранах). Они хотели сравнить соединение, получающееся под действием ферментов, с аутентичным образцом, который был получен с использованием *E*-селективного олефинирования по Джулиа.

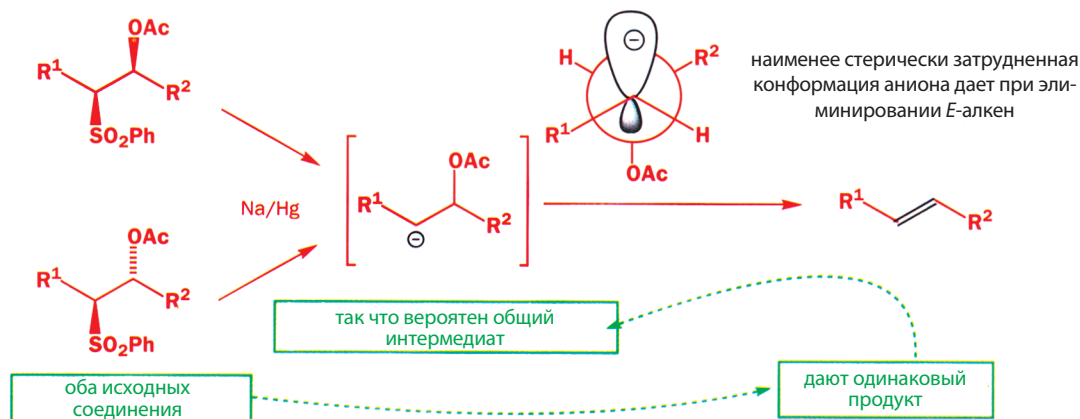


Олефинирование по Джулиа протекает стереоселективно, но не стереоспецифично

Причиной *E*-стереоселективности является механизм реакции элиминирования. Первая стадия заключается в двух переносах электрона от восстанавливающего агента (металлического натрия) к сульфону. Сначала образуется анион-радикал, имеющий один дополнительный неспаренный электрон, а затем двухзарядный анион с двумя дополнительными электронами и, следовательно, с двойным отрицательным зарядом. Этот анион распадается на два аниона, один из которых выбрасывает ацетат или бензоат с образованием алкена.



Мы знаем, что реакция должна протекать через анионный интермедиат, поскольку элиминирование не стереоспецифично. Другими словами, неважно,



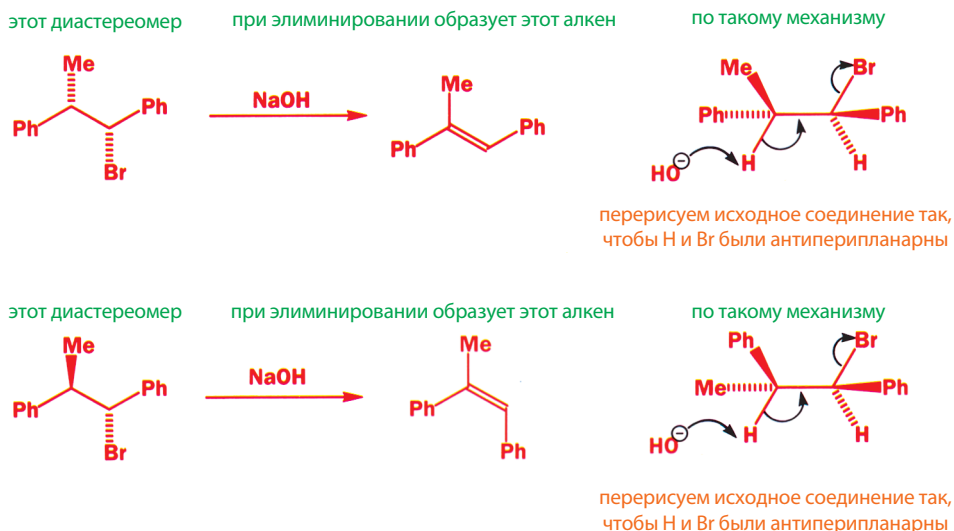
► Одностадийная реакция E2-элиминирования, протекающая через антиперипланарное переходное состояние, может быть стереоспецифичной. Вы можете сравнить стереоселективное олефинирование по Джулиа со стереоспецифичным элиминированием по Петерсону.

■ Эти реакции относятся к типу 4 (с. 455).

какой из диастереомеров исходного соединения вы используете (во всех примерах этого раздела использовались смеси диастереомеров) – в качестве продукта всегда получается *E*-алкен. Промежуточно образующийся анион должен иметь достаточно большое время жизни, чтобы успел осуществиться выбор конформации для элиминирования.

Стереоспецифичное элиминирование может приводить к образованию изомерно чистого алкена

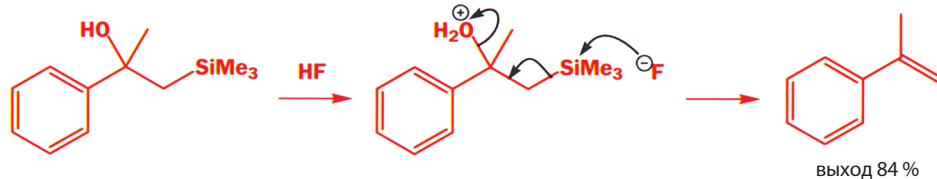
Примеры стереоспецифичного элиминирования описаны в гл. 19. Требование для H и Br занимать антиперипланарное положение в переходном состоянии E2-реакции означает, что два диастереомера этого алкилбромидов при элиминировании образуют алкены с различной геометрией двойной связи (с. 62).



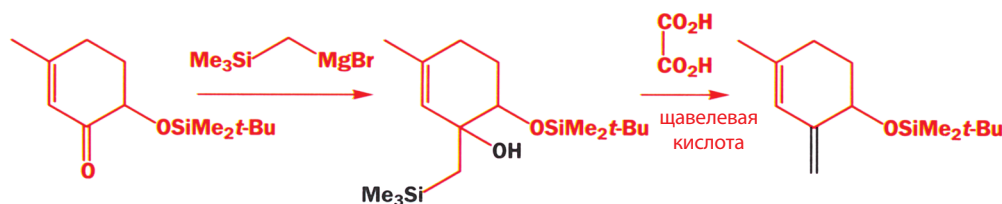
Однако такие реакции имеют ограниченное применение. Для их успеха основание должно иметь возможность атаковать только один протон. При наличии другого H мы возвращаемся к реакции на с. 462. Логика подсказывает, однако, что этим способом стереоспецифично можно получить только тризамещенные алкены, поскольку только в этом случае основание не имеет выбора, какой из атомов водорода ему атаковать. Решение этой проблемы состоит в том, чтобы избежать элиминирования с участием H, как в случае олефинирования по Джулиа. Мы рассмотрим этот тип реакций в оставшейся части данной главы.

Реакция Петерсона – стереоспецифичное элиминирование

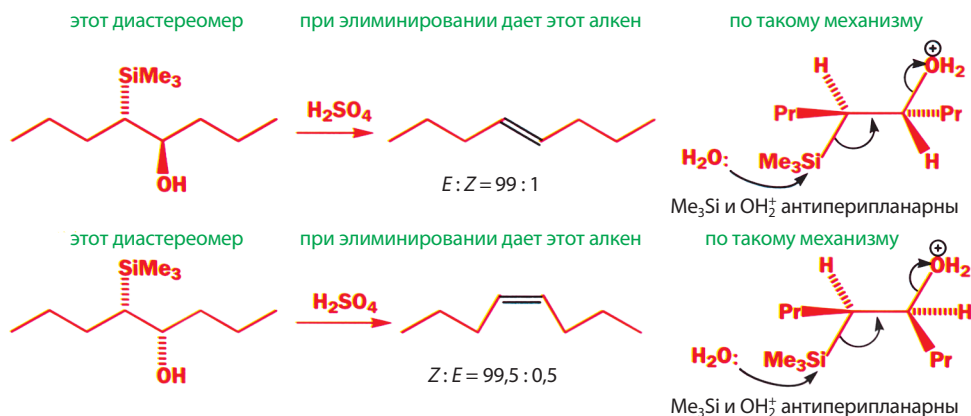
В органической химии существует много реакций, в которых группа Me_3Si ведет себя подобно протону (многие реакции кремнийсодержащих соединений будут подробно рассмотрены в гл. 47). Подобно тому, как кислотный протон отщепляется под действием оснований, кремний легко отщепляется сильными нуклеофилами, особенно F^- или RO^- . Это может приводить к элиминированию. Далее приведен один из примеров.



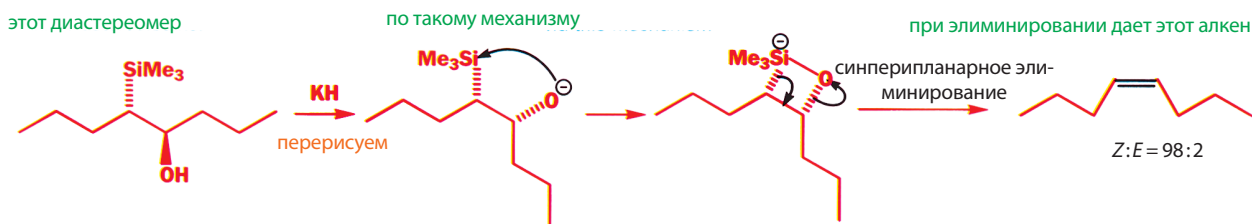
Эта реакция известна под названием **реакция Петерсона**. Она немного похожа на те реакции, которые мы обсуждали в начале данной главы – элиминирование из спиртов под действием кислот с образованием алкенов. Но в отличие от рассмотренных ранее данная реакция полностью региоселективна (как и олефинирование по Джулиа), и поэтому она особенно полезна для получения двойных связей в тех случаях, когда другие методы элиминирования могут давать ненужный региоизомер или смесь региоизомеров. В приведенном ниже примере с высоким выходом образуется единственный продукт, содержащий экзоциклическую двойную связь. Представьте себе, как протекала бы эта реакция в отсутствие кремнийсодержащей группировки (игнорируем тот атом кремния, который присоединен к атому кислорода, – это только защитная группа). Данное соединение представляет собой интермедиат синтеза важного противоракового препарата таксола.



Вероятно, вы уже заметили, что это еще один пример согласованного синтеза алкена. Реакция Петерсона особенно полезна для получения терминальных или экзоциклических двойных связей, поскольку исходное соединение (магниевое производное, показанное выше) легко получить из доступного $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{Br}$. Реакция также стереоспецифична, поскольку E2-элиминирование протекает через антиперипланарное переходное состояние. В принципе, она может быть использована для получения чистых геометрических изомеров алкенов, так как геометрия зависит от относительной стереохимии исходного соединения. Однако использование реакции Петерсона ограничено тем, что трудно получить диастереомерно чистые исходные соединения.



Существует другая, дополняющая первый вариант версия реакции Петерсона, в которой происходит элиминирование под действием основания. Исходное соединение такое же, как и в активируемой кислотой реакции Петерсона. При добавлении основания (гидрида натрия или гидрида калия) гидроксильная группа депротонируется, и окси-анион *внутримолекулярно* атакует атом кремния. Элиминирование в этом случае протекает через синперипланарное переходное состояние. Это происходит потому, что кислород и кремний теперь связаны между собой, и движущей силой элиминирования является прочность этой связи.

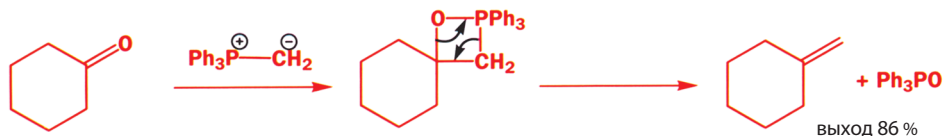


В гл. 19 вы видели, что антиперипланарное переходное состояние обычно предпочтительно в реакциях элиминирования, поскольку это расположение предоставляет наилучшую возможность для хорошего перекрытия между участвующими в реакции орбиталями. Однако синперипланарное переходное состояние может также приводить к элиминированию. Данная реакция должна напомнить вам реакцию Виттига (гл. 14, т. 1) с ее четырехчленным циклическим интермедиатом.

Две версии реакции Петерсона приводят к образованию противоположных геометрических изомеров из одного и того же диастереомера исходного соединения. Таким образом, из единственного диастереомера гидроксисилана мы можем получить оба геометрических изомера алкена, просто выбрав кислотные или основные условия для проведения реакции. Проблема состоит только в том, чтобы эти единственные диастереомеры получить!

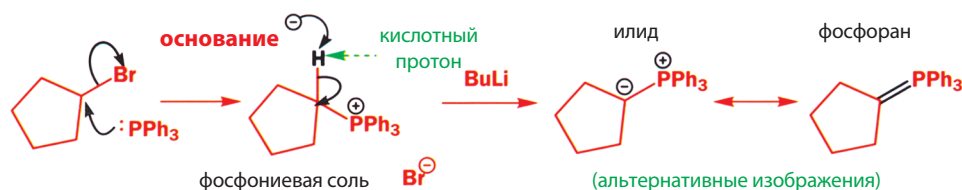
Возможно, наиболее важный путь получения алкенов – реакция Виттига

Реакция Виттига – еще один представитель класса реакций, о которых мы уже говорили: это элиминирование, которое не включает отщепление атома H. Вы встречались с этой реакцией в гл. 14, где кратко описан ее механизм.



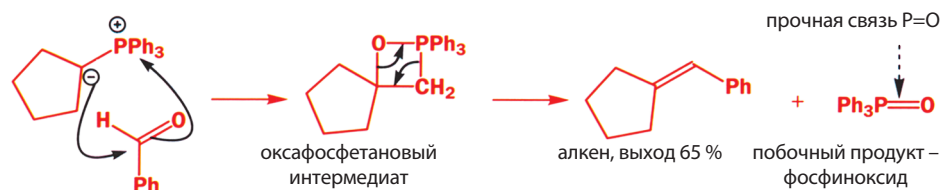
Схематично реакция Виттига подобна реакции Петерсона под действием основания: это *син*-элиминирование, движущей силой которого является прочность связи кислород – гетероатом, но в этом случае гетероатомом служит фосфор. В отличие от других описанных выше реакций элиминирования стадия элиминирования в реакции Виттига протекает только из интермедиата, а не из устойчивого выделяемого исходного соединения. Этот интермедиат образуется в реакции *in situ* и самопроизвольно разлагается. Реакция Виттига является, следовательно, еще одной согласованной алкенообразующей реакцией, но в отличие и от олефинирования по Джулиа, и реакции Петерсона она протекает в одну стадию, и по этой причине намного более распространена.

Начнем с начала. Атом фосфора, особенно положительно заряженный или имеющий электроотрицательные заместители, увеличивает кислотность протонов при соседнем с ним атоме углерода. Фосфониевые соли (получаемые по способу, аналогичному образованию аммониевых солей из аминов – другими словами, реакцией алкилгалогенида с фосфином), могут, следовательно, быть депротонированы основанием умеренной силы. При этом образуется частица, называемая **илидом**, которая имеет (формально) положительный и отрицательный заряд на соседних атомах. Илиды альтернативно могут быть представлены как частицы с двойной связью C=P, называемые **фосфоранами**.



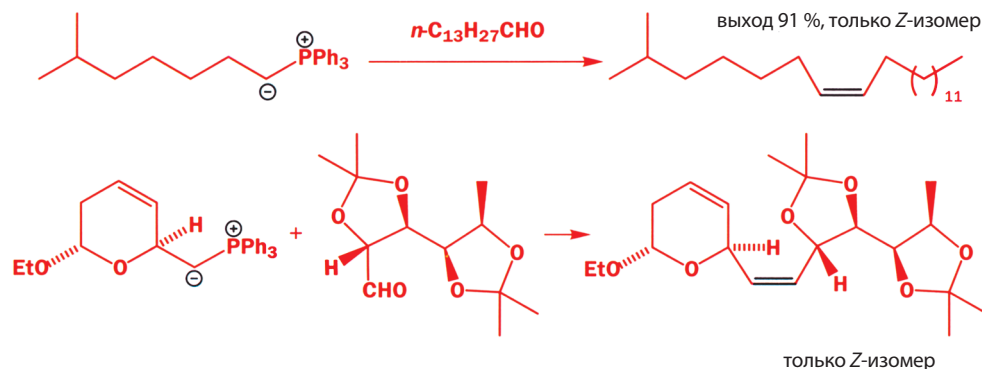
Илид можно выделить, но обычно его используют в реакциях сразу после образования. Илиды – нуклеофильные частицы и атакуют карбонильные группы альдегидов или кетонов, образуя четырехчленные циклические оксафосфетановые интермедиаты. Оксафосфетаны неустойчивы: они подвергаются элиминированию с образованием алкена (с выходом 65 % в приведенном ниже примере) и фосфиноксида в качестве второго продукта. Движущей силой данной реакции является исключительная прочность двойной связи фосфор–кислород.

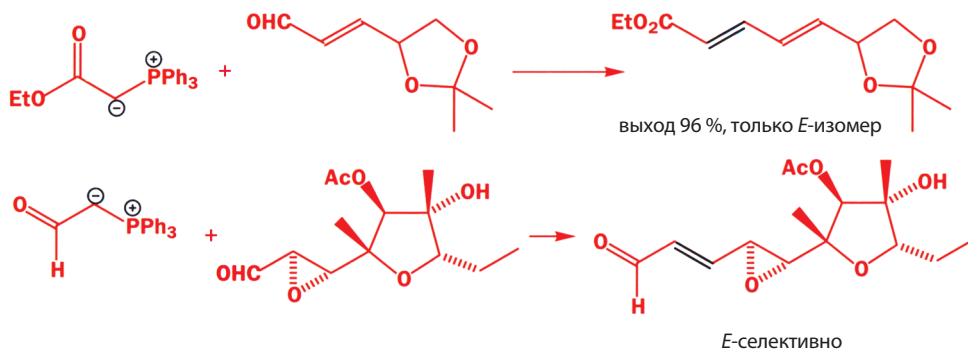
► К настоящему моменту еще нет уверенности в точном механизме этой реакции. То, что мы здесь изображали, – упрощенное представление происходящего в действительности процесса.



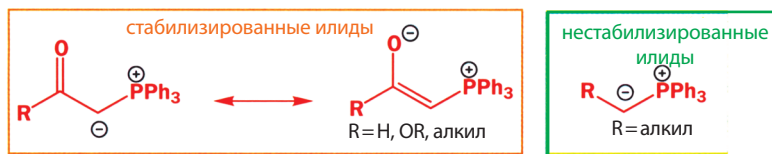
Стереоселективность реакции Виттига определяется илидом

Все показанные на приведенной ниже схеме реакции Виттига были использованы в синтезе природных соединений. Вы можете заметить, что одни из этих реакций *Z*-селективны, а другие *E*-селективны. Присмотревшись, вы увидите, что стереоселективность зависит от природы заместителей у атомов углерода илида.





Мы можем разделить илиды на два типа: илиды, имеющие сопряженные электроноакцепторные заместители, которые находятся по-соседству с атомом, несущим отрицательный заряд (например, карбонильные группы), и илиды без таких групп. Мы называем соединения первого типа **стабилизированными илидами**, поскольку отрицательный заряд стабилизирован не только атомом фосфора, но и соседней функциональной группой (для представления этой дополнительной стабилизации можно изобразить альтернативную структуру енолятного типа). Соединения другого типа называют **нестабилизованными илидами**.



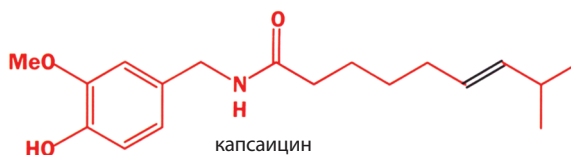
• Стереохимия реакции Виттига

Основное правило состоит в следующем:

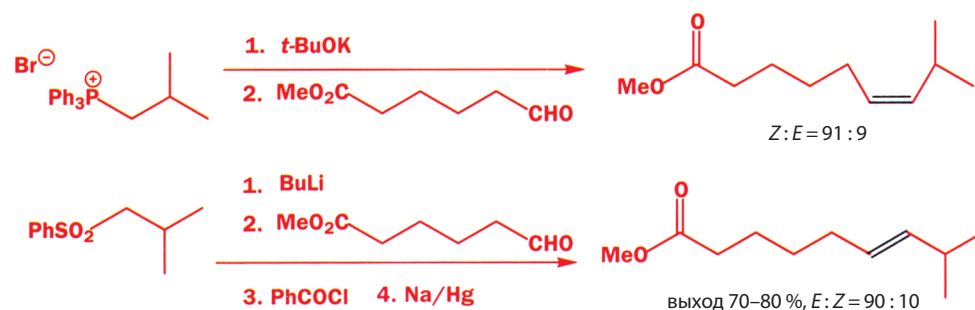
- в случае *стабилизированных* илидов реакция Виттига *E*-селективна,
- в случае *нестабилизованных* илидов реакция Виттига *Z*-селективна.

Z-Селективная реакция Виттига

Z-Селективность, наблюдающаяся в случае простых алкильных групп R , прекрасно дополняет *E*-селективность реакций олефинирования по Джулиа. Эта взаимодополняемость была использована исследователями, которые изучали изомеры капсаицина (соединения, придающего перцу чили жгучий вкус), когда возникли предположения о возможной канцерогенности капсаицина.

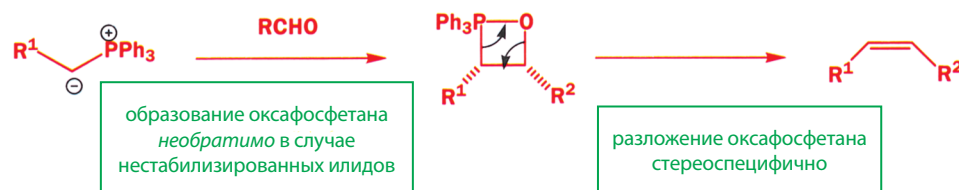


Ключевыми интермедиатами в синтезе *E*- и *Z*-изомеров капсаицина были *E*- и *Z*-ненасыщенные сложные эфиры, показанные далее. Используя реакцию Виттига с нестабилизированным илидом, оказалось возможным селективно получить *Z*-изомер, тогда как олефинирование по Джулиа привело к *E*-изомеру.



Чем объясняется *Z*-селективность реакции Виттига в случае нестабилизированных илидов? Это несколько более сложная ситуация, чем в других обсуждавшихся реакциях элиминирования, поскольку необходимо рассмотреть два отдельных процесса: образование оксафосфетана и разложение оксафосфетана до алкена. Стадию элиминирования наиболее просто объяснить – она стереоспецифична, поскольку отщепление кислорода и фосфора происходит из синперипланиарного переходного состояния (как в катализируемой основанием реакции Петерсона). Присоединение илида к альдегиду может, в принципе, приводить к двум диастереомерам промежуточного оксафосфетана. Если предположить, что эта стадия необратима, то стереоспецифичность стадии элиминирования означает, что соотношение геометрических изомеров конечного алкена определяется стереоселективностью первоначальной стадии присоединения. Это несомненно для случая, когда *R* не является сопряженным или анион-стабилизирующим: *син*-диастереомер оксафосфетана образуется преимущественно, и в результате реакции получается *Z*-алкен. *Z*-Селективная реакция Виттига, следовательно, состоит из кинетически контролируемой стереоселективной первой стадии и последующей стадии стереоспецифичного элиминирования из этого интермедиата.

геометрия алкена определяется стереоселективностью
стадии образования оксафосфетана, которая приводит
к кинетическому продукту – этому диастереомеру
оксафосфетана



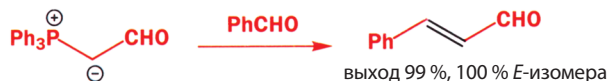
Почему предпочтительно образуется *син*-оксафосфетан?

Этот вопрос был предметом длительных дебатов, поскольку механизм образования оксафосфетана не вполне выяснен. Одно из возможных объяснений основано на правилах орбитальной симметрии, которые мы рассмотрим в гл. 35 и 36. Нет необходимости подробно объяснять эти правила здесь; скажем только, что если илид и карбонильное соединение реагируют друг с другом с образованием оксафосфетана в одну стадию, то они должны сближаться друг с другом под прямым углом. Если в переходном состоянии, как на приведенной схеме, большой заместитель располагается на возможно большем расстоянии от других групп, то образующийся оксафосфетан будет иметь *син*-конфигурацию.

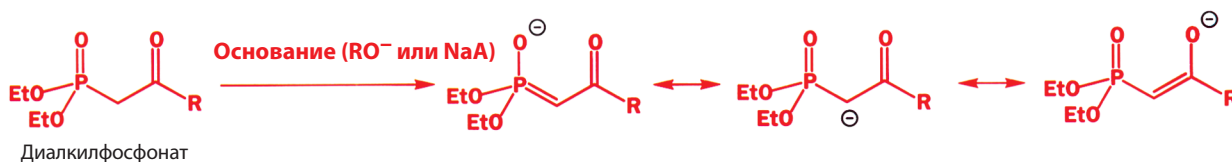


***E*-Селективная реакция Виттига**

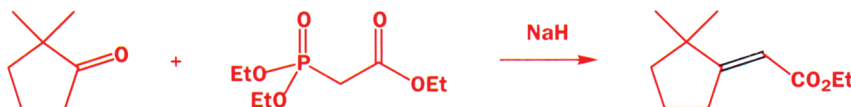
Устойчивые илidy, представляющие собой стабилизированные дополнительным сопряжением (обычно с карбонильной группой) анионы, в реакциях с альдегидами образуют *E*-алкены. Эти илidy являются также енолятами. Они уже обсуждались в гл. 27.



Такие стабилизированные илidy действительно устойчивы. Например, показанное на приведенной ниже схеме соединение можно перекристаллизовать из воды. Устойчивость означает, что они не очень реакционноспособны, и часто лучше использовать вместо фосфониевой соли соответствующий фосфонат.

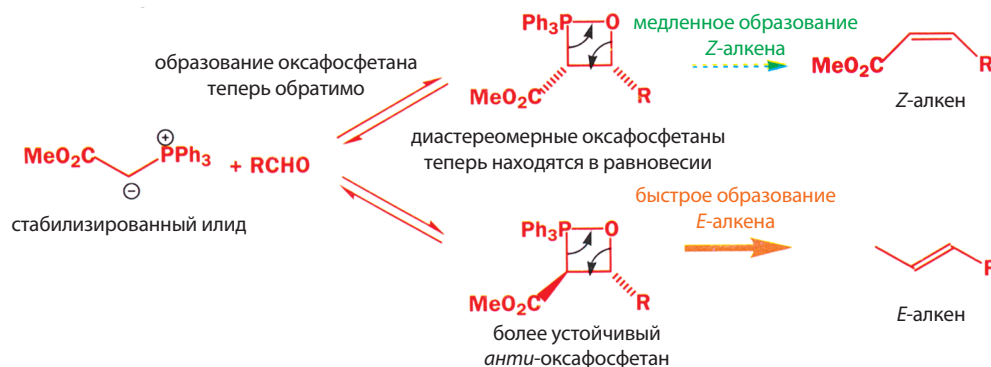


Диалкилфосфонаты могут быть депротонированы гидридом натрия или алкоксид-анионами с образованием анионов енолят-ного типа, которые реагируют с альдегидами и кетонами, давая *E*-алкены. Реакции образования двойной связи с участием фосфонатов называются **реакциями Хорнера – Уодсворта – Эммонса** (или Хорнера–Эммонса, Уодсворта–Эммонса, или даже Хорнера–Виттига). Эта реакция была использована японскими химиками для синтеза полизонимина – природного соединения, выделяемого многоножками для отпугивания насекомых.



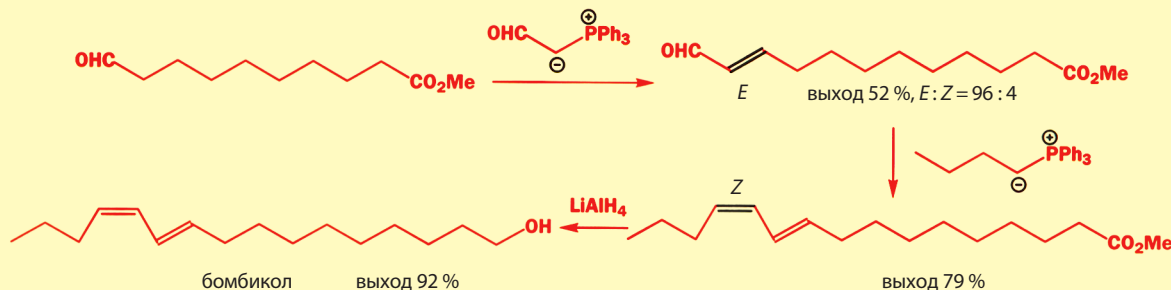
Так почему же в случае стабилизированного илidy стереоселективность реакции Виттига меняется с *Z* на *E*? Хотя детали этого процесса до конца и не выяснены, вероятное объяснение состоит в том, что дополнительная устойчивость исходного илidy делает реакцию образования оксафосфетана обратимой. Стереоселективность этой стадии, следовательно, больше не является кинетически контролируемой, а становится **контролируемой термодинамически**. Превращение в исходное соединение дает возможность диастереомерным фосфетанам переходить друг в друга. Если скорость их взаимопревращения больше, чем скорость элиминирования с образованием алкена, то соотношение образующихся алкенов не будет больше определяться первоначальным кинетическим соотношением изомерных оксафосфетанов. Но разумно предположить, что термодинамически более устойчивым из фосфетанов является *транс*-изомер, в котором две объемистые группы находятся на противоположных сторонах цикла, а элиминирование из *транс*-фосфетана приводит к *E*-алкену. Более того, скорость элиминирования с образованием *E*-алкена должна быть значительно большей, чем скорость элиминирования с образованием *Z*-алкена, что видно при сравнении пространственных затруднений в соответствующих переходных состояниях. *анти*-Диастерео-

мер, следовательно превращается в *E*-алкен быстрее, чем *син*-диастереомер в *Z*-алкен. В то же время равновесие двух диастереомерных оксафосфетанов через стадию образования исходного соединения приводит к постоянному образованию новых молекул *анти*-диастереомера, и практически образуется только *E*-алкен.



E,Z-Диен в результате двух реакций Виттига

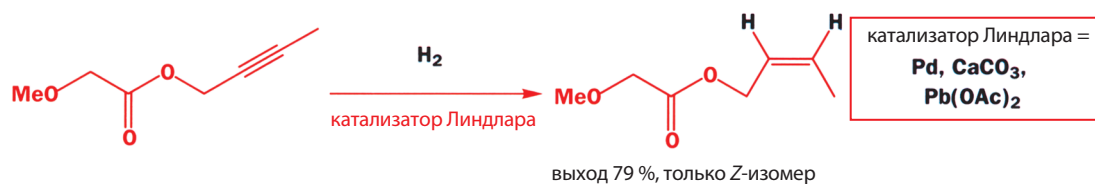
Самки бабочки тутового шелкопряда привлекают самцов, выделяя феромон, называемый бомбиколом. Бомбикол представляет собой *Z,E*-диен, и в его синтезе (проведенном в 1977 г.) были использованы две реакции Виттига с участием стабилизированного и нестабилизированного иридов, что позволило получить продукт с необходимой стереохимией двойных связей.



Получение *E*- и *Z*-алкенов стереоселективным присоединением к алкинам

В последнем разделе данной главы мы перейдем от реакций элиминирования к реакциям присоединения. Алкины стереоселективно реагируют с рядом восстанавливающих агентов с образованием или *Z*- или *E*-алкенов. Некоторые из этих реакций уже были кратко описаны в гл. 24.

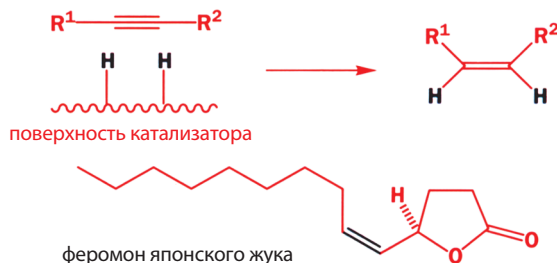
Z-Селективное восстановление алкинов с использованием катализатора Линдлара



Этот *Z*-алкен был необходим для изучения механизма одной из перегруппировок. В гл. 24 мы уже встречались с каталитическим гидрированием как методом восстановления алкенов в алканы, а катализатор Линдлара (палладий

и ацетат свинца, нанесенные на карбонат кальция) использовался для стереоселективного восстановления *алкинов* в *алкены*. Мы отмечали тогда, что образуется *Z*-алкен в результате *син*-присоединения двух атомов водорода к алкину. Стереохимия определяется тем, что оба атома водорода, присоединяющиеся к тройной связи, связаны с поверхностью катализатора.

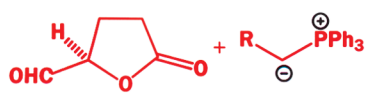
■ Причина, по которой каталитическое гидрирование *алкенов* часто протекает как *син*-присоединение водорода, обсуждалась в гл. 24.



Вы можете сравнить этот метод прямого образования *Z*-двойной связи с реакцией Виттига на примере двух альтернативных синтезов еще одного феромона, на этот раз феромона японского жука.

В этом случае реакция Виттига не является полностью *Z*-селективной, и в ней образуется некоторое количество *E*-изомера. В то же время восстановление на катализаторе Линдлара дает чистый *Z*-изомер.

Образование *Z*-двойной связи в результате реакции Виттига



+ 10–15 % *E*-изомера

выход 80–90 %, только *Z*-изомер

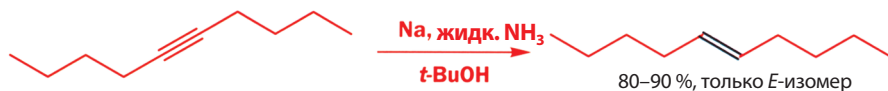
Образование *Z*-двойной связи в результате восстановления алкина



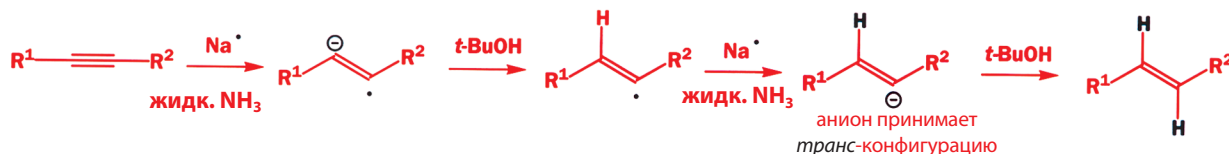
Чтобы полученное соединение обладало биологической активностью, его стереохимия должна быть такой же, как и у природного соединения — *E*-изомер сравнительно неактивен. Однако более важной является конфигурация хирального центра феромона: противоположный энантиомер не только неактивен, но даже препятствует отклику мужских особей жука на природный стереоизомер. В гл. 45 (т. 3) мы поговорим о способах селективного получения чистых энантиомеров.

***E*-Селективное восстановление алкинов действием металлического натрия в жидком аммиаке**

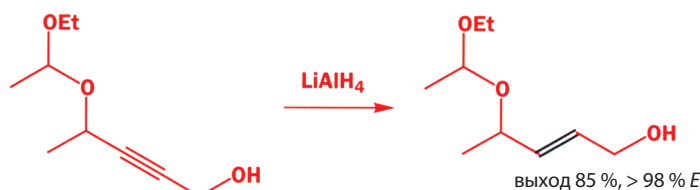
Наилучшим способом *транс*-присоединения водорода к тройной связи является обработка алкина натрием в жидком аммиаке.



Один электрон натрия перемещается на НСМО тройной связи (одну из двух ортогональных π^* -орбиталей). Образовавшийся анион-радикал отрывает протон от аммиака с образованием винильного радикала. Происходящий затем перенос второго электрона от второго атома натрия приводит к образованию наиболее устойчивого из возможных аниона, имеющего *транс*-геометрию. Конечный продукт получается при протонировании этого аниона второй молекулой аммиака или дополнительным источником протонов (часто используется *трет*-бутанол, как в восстановлении по Бёрчу) с образованием *E*-алкена.

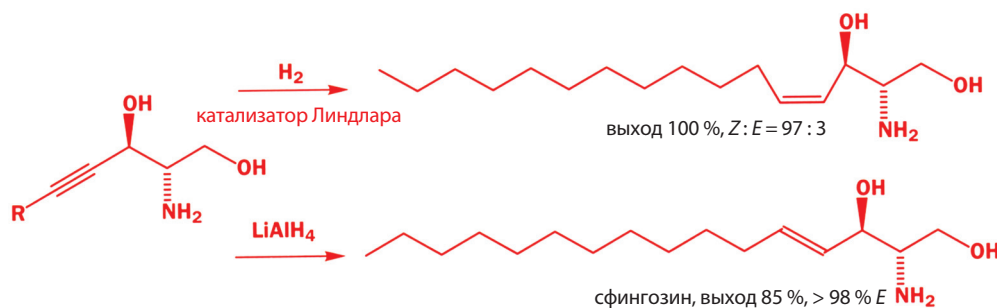


В качестве альтернативы, причем более широко используемой, алкины можно восстанавливать действием LiAlH_4 . Это реакция протекает эффективно только в том случае, если в непосредственной близости к тройной связи имеется гидроксильная или простая эфирная группа, поскольку восстанавливающий агент сначала образует комплекс с этим атомом кислорода и только затем переносится к тройной связи.



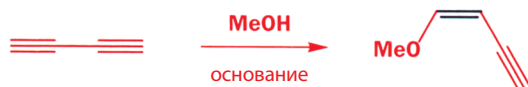
Получение алкенов путем присоединения к алкинам имеет два важных преимущества. Во-первых, хотя реакция не является коннективной в отличие от реакций Виттига и Джулиа, исходные соединения обычно можно легко получить алкилированием алкинил-анионов. Во-вторых, один и тот же алкин может быть использован для получения как *E*-, так и *Z*-алкена. Это достоинство мы ранее отмечали для реакции Петерсона, однако в данном случае получить исходные соединения намного легче. В одной из недавних работ по получению сфингозина (составная часть клеточных мембран) швейцарским химикам требовалось синтезировать как *E*-, так и *Z*-изомеры встречающегося в природе соединения. После получения соответствующего алкина это оказалось легкой задачей.

■ Использование реакции Джулиа для получения сфингозина было описано на с. 463.



Присоединение нуклеофилов к алкинам

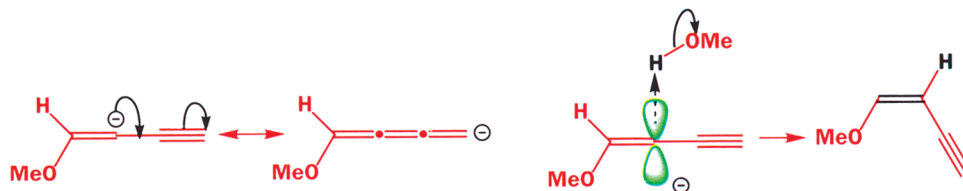
Этот редкий и, возможно, неожиданный подход к *Z*-алкенам иногда дает великолепные результаты, особенно при присоединении нуклеофилов к бутадиину. Катализируемое основанием присоединение метанола приводит к *Z*-1-метокси-бут-1-ен-3-ину с высоким выходом. Эта реакция протекает настолько легко, что ее продукт доступен в готовом виде.



Отметим, что присоединение метанола происходит только однократно: к изолированным тройным связям нуклеофилы не присоединяются; присоединение становится возможным только в результате сопряжения. Метилат-ион присоединяется к одной из тройных связей с образованием сопряженного аниона.



Этот анион линейен и отрицательный заряд делокализован по сопряженной системе. Следовательно, заряд находится на p -орбитали в плоскости молекулы. Другая p -орбиталь включена в π -связывание, но она расположена под прямым углом к первой. Когда анион реагирует с молекулой метанола, происходит протонирование той доли p -орбитали, которая находится на стороне, противоположной MeO -группе, и образуется Z -алкен. Этот продукт мы уже встречали в других главах книги: теперь вы знаете, как он получается.



• Выводы: методы стереоспецифичного получения алкенов

Здесь суммированы наиболее важные методы стереоселективного получения двойных связей.

цис(Z)-Алкены

- Реакция Виттига нестабилизированных илидов
- Получение двойной связи в цикле
- син*-Присоединение водорода к алкену
- Элиминирование по Петерсону

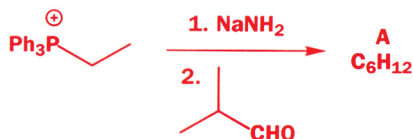
транс(E)-Алкены

- Реакция Виттига стабилизированных илидов
- Равновесие с образованием более устойчивого изомера
- Олефинирование по Джулиа
- Простые неселективные реакции элиминирования
- *транс*-Селективное восстановление алкенов
- Элиминирование по Петерсону

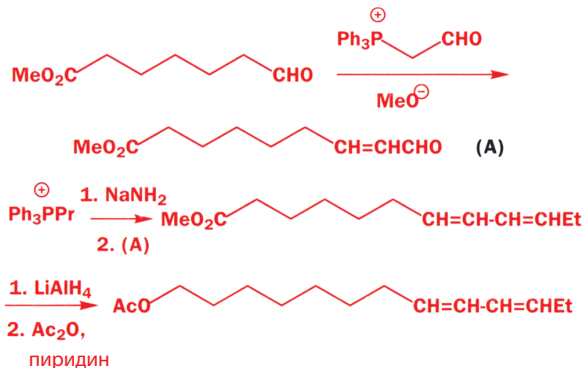
В данной главе мы столкнулись с проблемой получения соединений в виде чистых стереоизомеров, а именно: геометрических изомеров алкенов. В двух следующих главах (гл. 32 и 33) мы рассмотрим методы получения стереоизомеров более подробно, но перейдем от двумерной стереохимии к трехмерной и рассмотрим реакции, протекающие диастереоселективно. Эти два класса реакций очень похожи, так как часто чистые диастереомеры образуются в реакциях присоединения к чистым геометрическим изомерам алкенов, и наоборот, как вы видели на примере реакций Петерсона и Виттига, реакции чистых диастереомеров могут стереоспецифично приводить к образованию чистых геометрических изомеров.

Задачи

1. Определите строение продукта этой реакции по спектральным данным и объясните стереохимию. Соединение А содержит в спектре ЯМР ^1H следующие сигналы: (δ_{H} м. д.): 0,95 (6H, d, J 7 Гц), 1,60 (3H, d, J 5 Гц), 2,65 (1H, дублет септетов, J 4 и 7 Гц), 5,10 (1H, dd, J 10 и 4 Гц) и 5,35 (1H, dq, J 10 и 5 Гц).



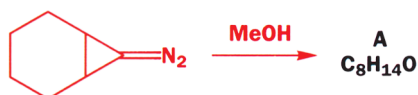
2. Диастеремерно чистый феромон был получен в результате следующей последовательности реакций. Какой изомер образуется и почему? Приведите схему синтеза другого изомера.



3. Как можно получить образцы обоих геометрических изомеров приведенного ниже соединения?



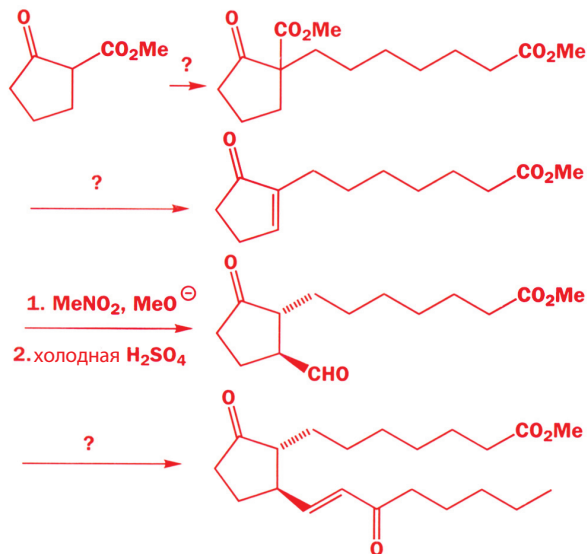
4. Разложение приведенного ниже диазосоединения в метаноле приводит к образованию неустойчивого алкена А ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}$), спектр ЯМР которого содержит следующие сигналы: (δ_{H} м. д.): 5,80 (1H, ddd, J 17,9; 9,2 и 4,3 Гц), 5,50 (1H, dd, J 17,9 и 7,9 Гц), 4,20 (1H, m), 3,50 (3H, s) и 1,3–2,7 (8H, m). Какова его структура и геометрия? Механизм реакции можно не приводить.



5. Почему приведенные ниже реакции приводят к алкенам с разной геометрией двойной связи?



6. Ниже показана схема синтеза аналога простагландина. Предложите реагенты для осуществления каждой стадии, обозначенной «?», приведите механизм тех стадий, которые не имеют такого обозначения, и объясните, какие факторы контролируют геометрию образующейся двойной связи.

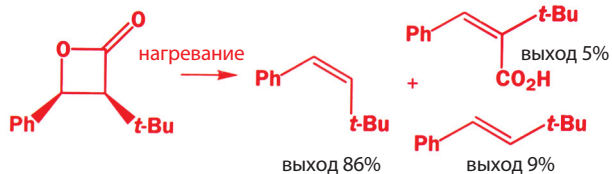


7. Изоэвгенол, вещество, определяющее запах гвоздичного масла, встречается в растениях как в *E*-(твердой), так и в *Z*-(жидкой) формах. Как бы вы получили чистые образцы каждого из этих изомеров и как бы вы очистили каждую из форм от примеси другого изомера?

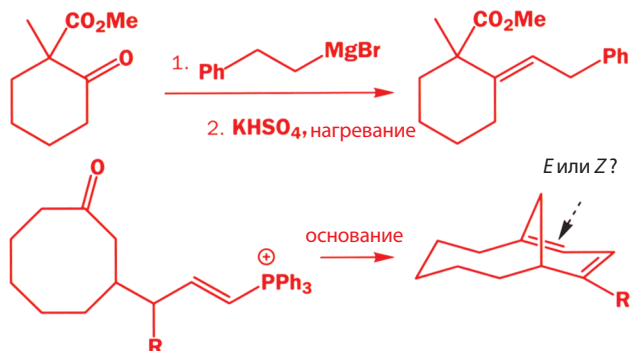


8. При термическом разложении приведенного лактона образуется преимущественно показанный на схеме *Z*-алкен, а также небольшие количества *E*-алкена

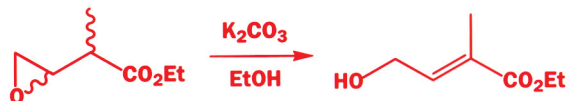
и ненасыщенной кислоты. Предложите механизм реакции, объясняющий этот результат.



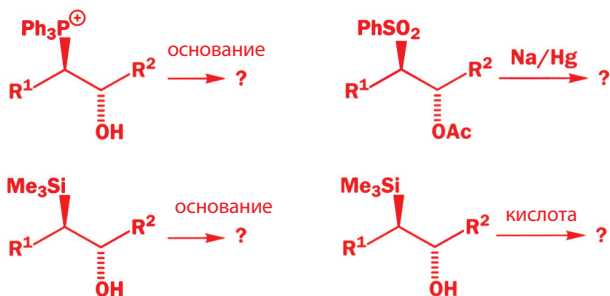
9. Что определяет геометрию двойной связи в этих примерах? Во втором случае геометрия двойной связи на схеме не определена.



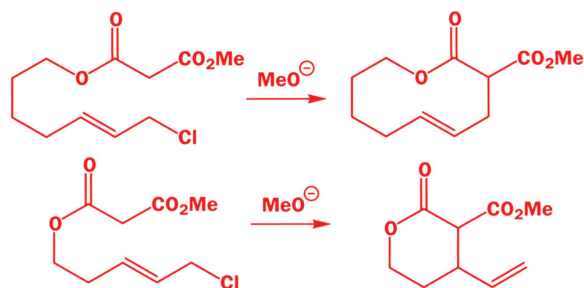
10. Обработка приведенного ниже эпоксида основанием приводит к одному и тому же *E*-алкену независимо от стереохимии эпоксида. Прокомментируйте этот факт.



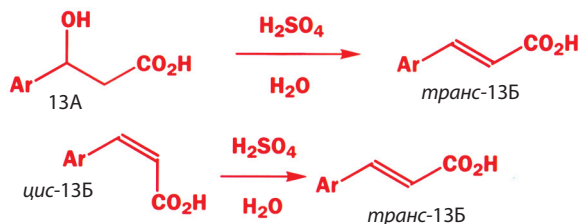
11. Какой алкен образуется в каждой из следующих реакций? Объясните ваш ответ с использованием механизмов реакций.



12. Прокомментируйте различие между следующими двумя реакциями:

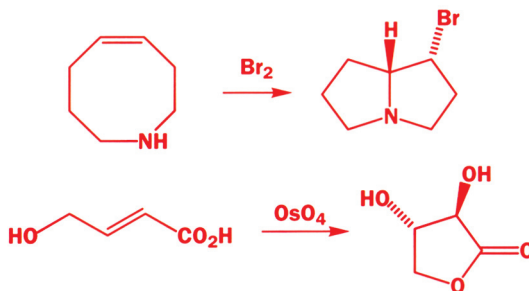


13. Как было установлено, реакция элиминирования спирта 13А в водной серной кислоте приводит к образованию *транс*-изомера коричной кислоты (13Б). Если использовать оптически активный 13А и остановить реакцию в момент, когда она прошла на 10%, то исходное вещество оказывается полностью рацемизованным. Что можно сказать о механизме стадии элиминирования?



цис-Изомер коричной кислоты (цис-13Б) в тех же условиях также изомеризуется в *транс*-изомерную кислоту, но медленнее. Каков механизм изомеризации?

14. Приведите механизмы следующих стереоспецифичных реакций, в которых в качестве исходных соединений участвуют изомерно чистые алкены.



Возвращаясь к прочитанному

- Определение структуры органических соединений (гл. 3)
- Спектроскопия ЯМР ^1H (гл. 11)
- Обзор спектроскопических методов (гл. 15)
- Стереохимия (гл. 16)
- Конформации (гл. 18)
- Получение двойных связей с заданной геометрией (гл. 31)

Обсуждаемые проблемы

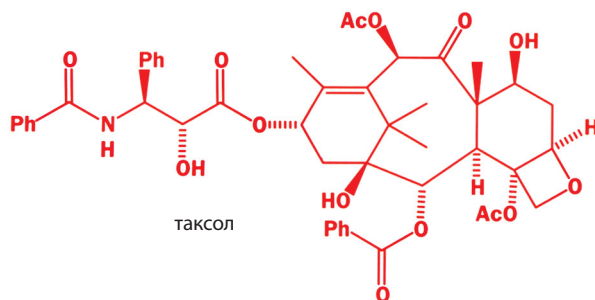
- Изменение спин-спинового взаимодействия при изменении угла между связями
- Влияние размера цикла на спин-спиновое взаимодействие
- Уменьшение КССВ в случае наличия электроотрицательных атомов
- Увеличение геминальных КССВ при наличии π -системы
- Почему протоны при одном атоме углерода могут различаться и иметь КССВ друг с другом
- Что такое гомотопные, энантиотопные и диастереотопные группы
- Ядерный эффект Оверхаузера и его использование

Заглядывая в перед

- Получение циклов с заданной стереохимией (гл. 33)
- Диастереоселективность (гл. 34)
- Насыщенные гетероциклы (гл. 42)
- Асимметрический синтез (гл. 45)
- Органический синтез (гл. 53)

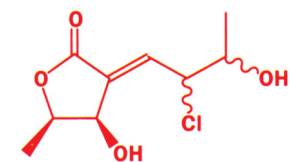
Введение

Время от времени в данной книге перед вашими глазами возникали замечательные структуры. Некоторые из них были очень большими и сложными (например, палитоксин, см. т. 1, с. 32), а другие небольшими, но трудными для восприятия (например, тетра-*трет*-бутилтетраэдран, см. т. 1, с. 508). Все эти структуры были определены при помощи спектроскопических методов, и все считают их правильными. К числу наиболее важных на сегодняшний день органических молекул относится таксол – противораковый препарат, выделенный из тисовых деревьев. Хотя химики проявили интерес к этому соединению только в 1990-х годах, его структура была точно установлена еще в 1971 г.

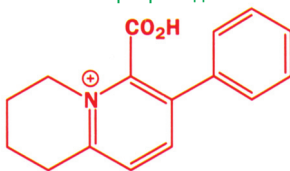


Сомнений в структуре таксола не возникало, поскольку она была определена надежными спектроскопическими методами – ЯМР плюс рентгеноструктурный анализ одного из его производных. Это не всегда было возможно.

два недавно открытых простых природных соединения



хлоркарOLID A



клатримин A

Вернемся на 60 лет назад, в 1946 год. С помощью современного спектрометра ЯМР проблемы, стоявшие перед химиками середины прошлого века, можно было бы решить за несколько минут. В данной главе мы объединим сведения, систематически представленные в гл. 3, 11 и 15 (т. 1), со стереохимическими представлениями (гл. 16, 18 и 31) и покажем, как в действительности проводится определение структуры соединения со всеми ее стереохимическими деталями с помощью всех доступных методов.

В основном, мы будем рассматривать более простые структуры, чем таксол. Тем не менее стоит кратко перечислить, какие методы исследования были необходимы. Основной углеродный скелет таксола содержит один восьми- и два шестичленных цикла. Их наличие может быть установлено на основе спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . Имеется также четырехчленный гетероцикл, похожий на тот, который входит в состав молекулы пенициллина. Наличие четырехчленного циклического эфирного фрагмента в таксоле, как вы вскоре увидите, легко установить на основе спектра ЯМР ^1H . Имеются десять функциональных групп (как минимум, это зависит от способа подсчета), в том числе шесть карбонильных. Их наличие легко увидеть в спектре ЯМР ^{13}C и ИК-спектре. Наконец, посмотрим на стереохимию. В молекуле имеется одиннадцать асимметрических центров, наличие которых можно установить, исходя из спектров ЯМР ^1H . Конфигурация этих центров была определена при рентгеноструктурном исследовании близкого по строению соединения (сам таксол не является кристаллическим).

Структуры новых соединений определяются постоянно. Один из выпусков журнала *Tetrahedron Letters*, (№ 14, 1996 г.) содержит статью, посвященную таксолу, и сообщения об открытии и определении структуры двух новых природных соединений, показанных на полях. Оба соединения были выделены из морских губок (одно из индонезийской, а другое – из грибов, живущих в губках, распространенных в Тихом и Индийском океанах). Обе структуры были подробно исследованы методом ЯМР, и ни в одном случае не понадобилось проведение рентгеноструктурного исследования. Конечно, эти структуры выглядят намного проще, чем таксол и даже пенициллин, но мы надеемся, что к концу данной главы вы сможете решать структурные проблемы такого уровня сложности. Что вам будет необходимо, так это практика в решении задач структурного определения. Используйте примеры, приведенные далее в тексте, для тренировок: попробуйте самостоятельно определить структуру наиболее точно, до того как прочитаете ответ.

Сtereохимия двух асимметрических центров хлоркарOLIDа была еще неизвестна в тот момент, когда была опубликована работа, посвященная его структуре. Одним из труднейших аспектов при определении структуры является стереохимия. Тем не менее ЯМР – второй после РСА метод, который дает сведения о стереохимии молекул. Рассмотрим, как связано спин-спиновое взаимодействие между протонами (величина $K_{\text{ССВ}}$) с конфигурацией, конформацией и реакционной способностью соединения. Прежде всего рассмотрим, как определить конформации шестичленных циклов.

■ Перечитайте гл. 18, если вы недостаточно хорошо помните изложенные там сведения.

Зависимость величин 3J от диэдрального угла $\text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{H}$

• Запомните

Лучше всего взаимодействуют параллельные орбитали.

В гл. 31 мы рассмотрели некоторые стереоспецифичные реакции элиминирования с образованием двойных связей, и вы теперь знаете, что реакции E2-элиминирования протекают лучше всего, когда протон и уходящая группа находятся в антиперипланарном положении.

В спектре ЯМР спин-спиновое взаимодействие между протонами происходит в результате взаимодействия через связи, а не в результате взаимодействия через пространство: *транс*-КССВ в алкенах *больше*, чем *цис*-КССВ (см. гл. 11, т. 1 с. 345). Поэтому расположение групп, которое является наилучшим для протекания реакции, должно также вести к наибольшему спин-спиновому взаимодействию. Другими словами, если мы заменим Br (см. формулу на полях) на второй атом водорода, но сохраним то же самое расположение орбиталей, мы получим наибольшую возможную константу спин-спинового взаимодействия для насыщенной системы.

Обычно для описания используют величину диэдрального угла между связями H–C–C–H. Величина диэдрального угла наиболее очевидна при изображении проекции Ньюмена, так как это угол между двумя связями C–H, которые спроектированы на плоскость, перпендикулярную связи C–C. В проекции Ньюмена этой плоскостью является плоскость бумаги, и в данном случае угол равен 180° .

Когда диэдральный угол равен нулю, две связи C–H лежат в одной плоскости, но не являются параллельными. КССВ в этом случае также имеет большое значение, но не такое большое, как в предыдущем. Фактически эти два расположения очень похожи на *цис*- и *транс*-двойные связи, но атомы углерода являются тетраэдрическими, а не тригональными.

В тех случаях, когда диэдральный угол равен 90° , константа спин-спинового взаимодействия равна нулю. То, что наблюдается между этими крайними случаями, было установлено Карплусом в 1960-х гг. и эту зависимость обычно называют **уравнением Карплуса**. Ее легче всего понять, построив график зависимости J от диэдрального угла (рис. 32.1).

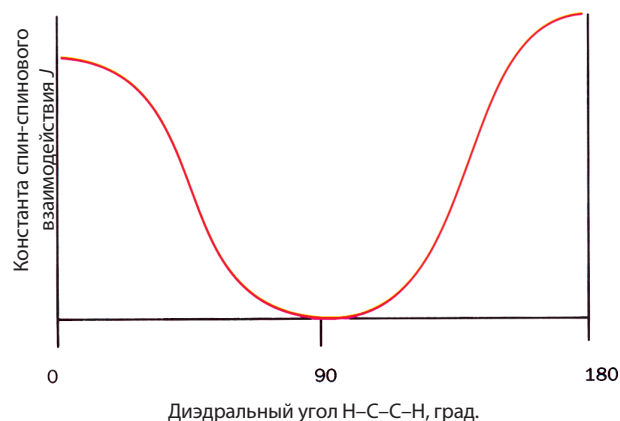
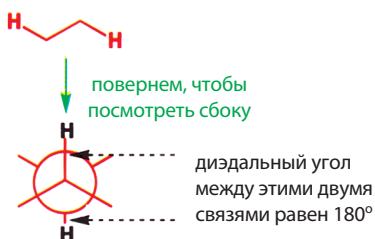
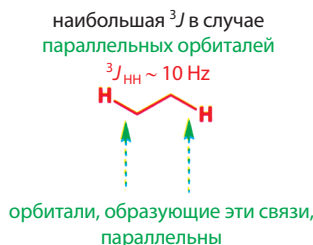
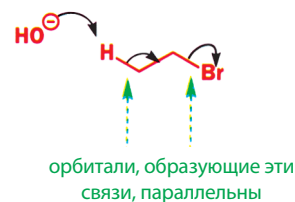


Рис. 32.1. Кривая Карплуса: зависимость J от диэдрального угла.

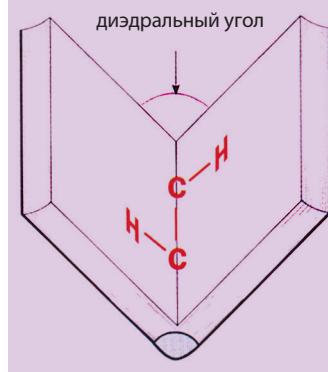
наилучшее положение для E2-элиминирования



две связи C–H заслоняют друг друга в плоскости бумаги, диэдральный угол = 0°



Напоминаем, что диэдральный угол проще всего представить себе, изобразив связь C–C лежащей на сгибе полукруглой книги. Если расположить одну из связей C–H на одной странице разворота, а вторую – на другой, то диэдральный угол – это угол между страницами книги.

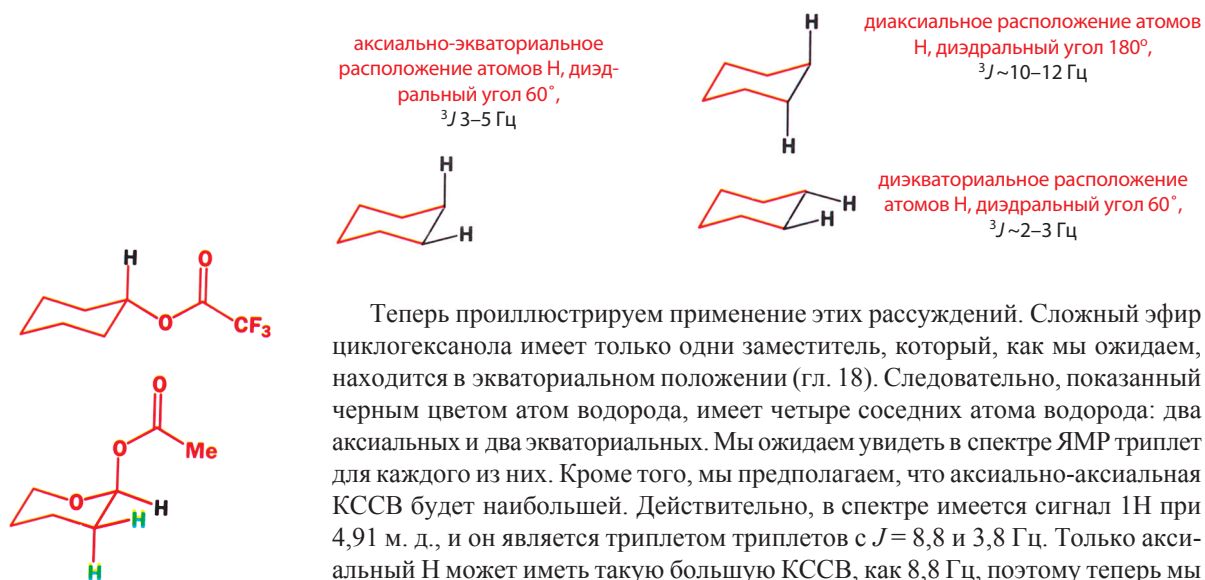


Рассмотрим внимательно этот график и отметим его основные особенности, так как на протяжении всей главы мы будем использовать зависимость Карплуса. Эти особенности таковы:

- Спин-спиновое взаимодействие максимально при 180° , когда орбитали двух связей C–H строго параллельны.
- Спин-спиновое взаимодействие почти так же велико при 0° , когда орбитали лежат в одной плоскости, но не параллельны.
- Спин-спиновое взаимодействие равно нулю, когда диэдральный угол равен 90° , – ортогональные орбитали не взаимодействуют.
- Кривая сглажена около 0, 90 и 180° – J изменяется в этой области незначительно от соединения к соединению.
- Кривая круто наклонена в области от 60 до 120° – J сильно изменяется в этой области при небольших изменениях угла и сильно зависит от конкретного соединения.
- Численное значение J зависит от природы заместителя, размера цикла и т. д., но зависимость Карплуса всегда справедлива – она правильно предсказывает относительное изменение J при изменении диэдрального угла.

Используя эти идеи, можно определять конформации шестичленных циклов. В случае *транс*-диакисальных атомов водорода, расположенных под углом 180° друг к другу, J наибольшая.

В других двух ситуациях, когда один или оба атома водорода экваториальны, углы между взаимодействующими атомами водорода составляют около 60° , хотя аксиально-экваториальное взаимодействие обычно немного больше, чем экваториально-экваториальное.



Теперь проиллюстрируем применение этих рассуждений. Сложный эфир циклогексанола имеет только один заместитель, который, как мы ожидаем, находится в экваториальном положении (гл. 18). Следовательно, показанный черным цветом атом водорода, имеет четыре соседних атома водорода: два аксиальных и два экваториальных. Мы ожидаем увидеть в спектре ЯМР триплет для каждого из них. Кроме того, мы предполагаем, что аксиально-аксиальная КССВ будет наибольшей. Действительно, в спектре имеется сигнал 1H при 4,91 м. д., и он является триплетом триплетов с $J = 8,8$ и $3,8$ Гц. Только аксиальный H может иметь такую большую КССВ, как $8,8$ Гц, поэтому теперь мы знаем точно, что сложноэфирная группа расположена экваториально.

В противоположность этому другой приведенный на полях сложный эфир, который также содержит только один заместитель, имеет сигнал 1H при 6,0 м.д., представляющий собой простой триплет с $J = 3,2$ Гц. Поскольку большие КССВ отсутствуют, это не может быть аксиальный протон, и, следовательно, аксиальным теперь будет заместитель. Получается, что небольшие экваториально-аксиальная и экваториально-экваториальная КССВ с показан-

В гл. 42 (т. 3) мы обсудим, почему этот заместитель предпочитает располагаться аксиально.

ным на схеме зеленым цветом атомами водорода одинаковы. Это не является неожиданным, поскольку оба диэдральных угла с этими протонами равны 60° .

В шестичленном цикле ни один из диэдральных углов между заместителями не равен 90° , но это возможно в случае некоторых бициклических систем. Например, структуры типа норборнана (бицикло[2.2.1]гептана) обычно имеют КССВ, равные 0 Гц, между протонами, показанными черным и зеленым цветами, поскольку их диэдральный угол H–C–C–H равен 90° .

Определение *конформации* с помощью ЯМР наиболее важно потому, что оно позволяет одновременно определять *конфигурацию*. Это часто оказывается возможным при наличии двух или более заместителей в цикле.

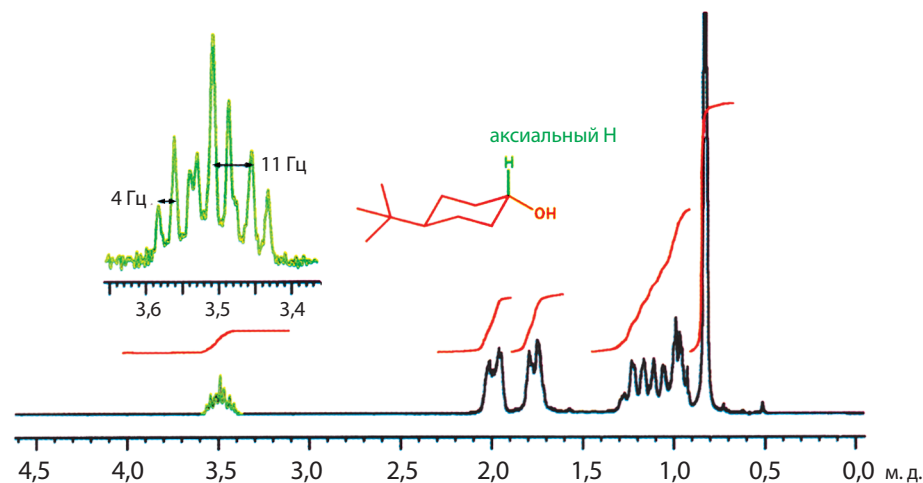
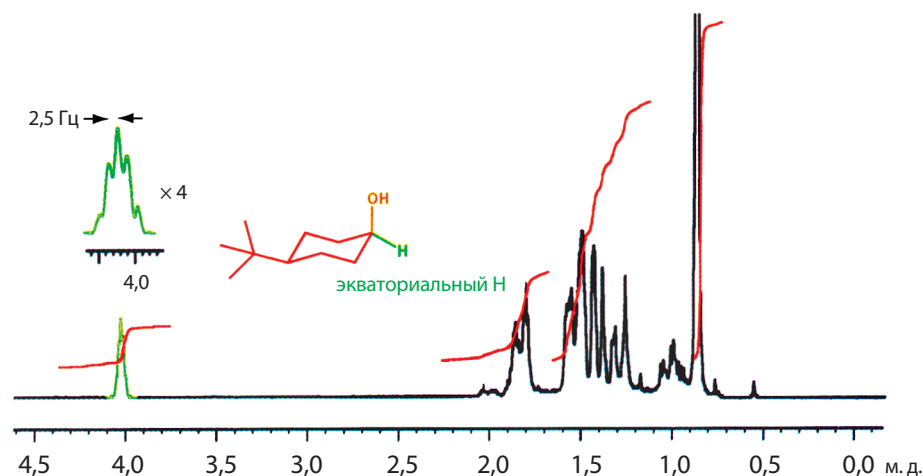
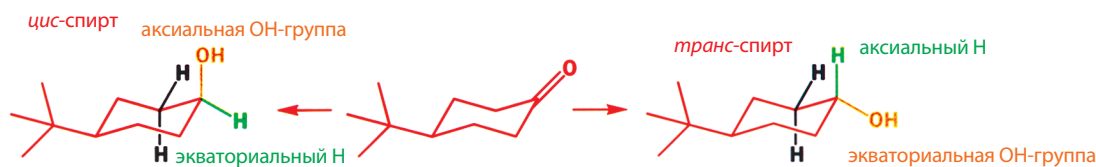
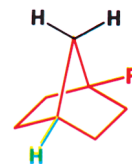
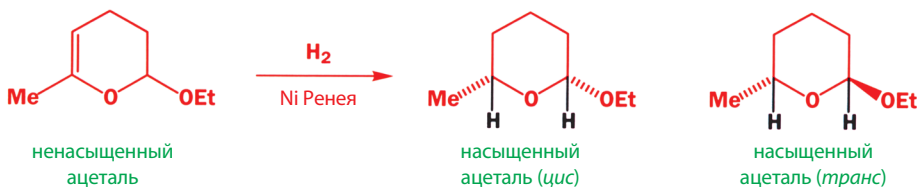


Рис. 32.2. Определение конфигурации с помощью ЯМР ^1H .

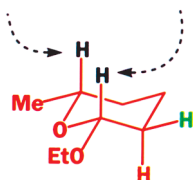
Приведем простой пример (рис. 32.2). Как было показано в гл. 18, восстановление 4-*трет*-бутилциклогексанона может приводить к спирту или *цис*-, или *транс*-конфигурации в зависимости от выбора реагента. Легко определить, какой из них *цис*, а какой *транс*, поскольку *трет*-бутильная группа всегда занимает экваториальное положение.

Сигнал в спектре ЯМР выделенного зеленым цветом атома Н различен для *цис*- и *транс*-изомеров. В каждом случае этот Н имеет два идентичных аксиальных соседа и два идентичных экваториальных соседа (два, показанные черным цветом, и еще два на передней стороне молекулы). В каждом случае выделенный зеленым цветом Н проявляется в спектре виде триплета триплетов. Для *цис*-спирта обе КССВ малы (2,72 и 3,00 Гц), но для *транс*-спирта аксиально-аксиальная КССВ намного больше (11,2 Гц), чем аксиально-экваториальная КССВ (4,3 Гц).

Гидрирование двойной связи приведенного ниже ненасыщенного ацетала приводит к единственному изомеру насыщенного соединения. Но какому? Какую конфигурацию, *цис* или *транс*, имеют два заместителя, Me и OEt?



$\delta_{\text{H}} 3,95(1\text{H}, \text{dq}, J 9 \text{ и } 6,5 \text{ Гц})$ $\delta_{\text{H}} 4,40(1\text{H}, \text{dd}, J 9 \text{ и } 2 \text{ Гц})$



Характер сигналов двух показанных черным цветом атомов водорода в спектре ЯМР дает ответ на этот вопрос, а также показывает, какую конформацию имеет молекула. В спектре имеется сигнал 1H при 3,95 м.д. (который соответствует протону при углероде, соседнем с атомом кислорода) в виде дублета квартетов. Поскольку это квартет, данный атом водорода должен располагаться по соседству с метильной группой. КССВ в квартете имеет «нормальную» величину: $J = 6,5 \text{ Гц}$. КССВ дублета составляет 9 Гц, и такую большую величину может иметь только аксиально-аксиальная константа. Следовательно, рассматриваемый атом водорода – аксиальный.

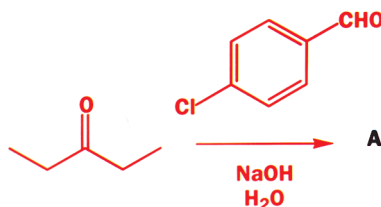
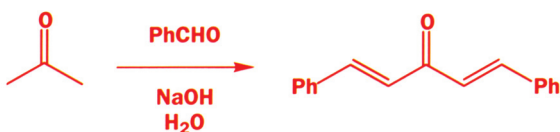
Другой 1H-сигнал имеет химический сдвиг 4,40 м.д. (а следовательно, относится к протону, находящемуся между двумя атомами кислорода) и представляет собой дублет дублетов с $J = 9$ и 2 Гц. Это также аксиальный протон, что показывает наличие аксиально-аксиальной (9 Гц) и аксиально-экваториальной КССВ. Теперь мы знаем конформацию молекулы.

Оба показанных черным цветом атома водорода аксиальны, и, следовательно, оба заместителя экваториальны. В данном случае это также означает, что они находятся в *цис*-положении относительно друг друга. Но, заметим, это происходит потому, что они оба находятся по одну сторону цикла, а не потому, что они оба экваториальны! Атом водорода в передней части рисунка имеет два соседних атома водорода: аксиальный (изображен коричневым цветом), $J = 9 \text{ Гц}$, и экваториальный (изображен зеленым цветом), $J = 2 \text{ Гц}$. Все эти значения соответствуют величинам, предсказываемым зависимостью Карплуса. Вы могли заметить, что для атома Н на дальней стороне молекулы отсутствует небольшая КССВ с его экваториальным соседом. Нет сомнений, что такое спин-спиновое взаимодействие имеется, но маленькая по величине КССВ «не заметна» в восьми линиях дублета квартетов. Маленькие КССВ часто могут оказаться ненаблюдаемыми.

При хранении этого соединения в слегка подкисленном этанольном растворе оно превращается в другой изомер. Это *транс*-изомер, спектр ЯМР которого тоже заслуживает обсуждения. Сигнал протона, соседнего с метильной группой, более или менее сходен с наблюдавшимся в первом случае, но сигнал протона между двумя атомами кислорода выглядит по-другому. Он наблюдается при 5,29 м. д. в виде неразрешенного мультиплета шириной около 5 Гц. Другими словами, этот протон не имеет больших КССВ, и, следовательно, он экваториален. Конформация *транс*-соединения показана на схеме на полях этой страницы.



Теперь о неожиданном продукте, структура и стереохимия которого могут быть определены методом ЯМР. Обычно реакция симметричного кетона, например ацетона, с ароматическим альдегидом в присутствии основания с высоким выходом дает продукт двукратной альдольной конденсации.

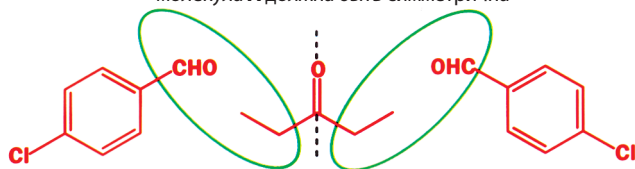


A = C₁₉H₁₈Cl₂O₂

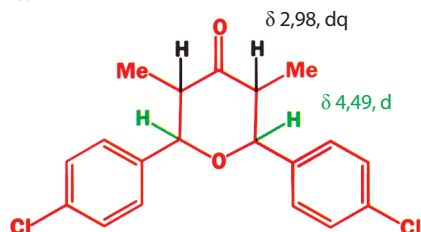
т. пл. 189–190°
ИК: 1705 и 1600 см⁻¹

δ_H 7,73(8H, s)
4,49 (2H, d, J 10,4),
2,98 (2H, dq, J 10,4 и 6,6)
1,08 (6H, d, J 6,6)

молекула A должна быть симметрична



соединение в этой области



Эта реакция описана в гл. 28.

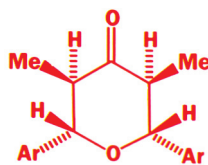
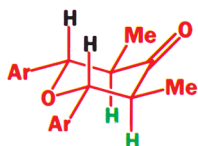
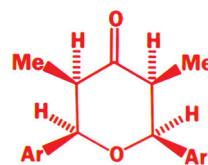
Но в данном конкретном случае реакция между пентан-3-оном и 4-хлорбензальдегидом приводит к образованию иного продукта. Масс-спектр показывает, что две молекулы альдегида, как обычно, реагируют с одной молекулой кетона, но что отщепляется только одна молекула воды. Некоторые сведения об этом соединении приведены на схеме.

Спектр ЯМР ^{13}C показывает, что соединение содержит одну карбонильную группу, но не имеет атомов углерода при двойной связи. Кроме этого, по спектру ЯМР ^{13}C можно установить наличие сигналов 4-хлорфенильного кольца и еще только двух других атомов углерода. Это означает, что молекула симметрична.

Три молекулы должны быть соединены каким-то образом в показанной на схеме области. Но как отщепить только одну молекулу воды и сохранить симметрию?

Ответ дает спектр ЯМР ^1H . Две имеющиеся метильные группы идентичны, следовательно, имеются и два идентичных MeCH -фрагмента. Сигналы этих CH -протонов (показаны черным цветом) представляют собой *дублет* кватрето, и, следовательно, они имеют еще один соседний атом водорода, единственный оставшийся алифатический протон (в действительности два идентичных протона, показанные зеленым цветом) с химическим сдвигом 4,49 м. д. Чтобы химический сдвиг этих протонов имел такую большую величину, они должны располагаться по соседству с атомами кислорода и ароматическими циклами. Но остался только один атом кислорода, и поэтому протоны, имеющие химический сдвиг 4,49 м.д., должны располагаться по соседству с ним.

Все эти данные позволяют определить стереохимию. В молекуле имеются четыре асимметрических центра, но вследствие симметрии возможны только два изомера. Обе метильные группы должны быть расположены с одной стороны, и обе арильные группы также должны быть расположены с одной стороны.

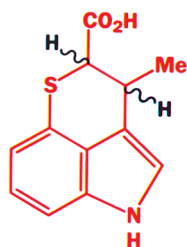
Me и Ar *транс*Me и Ar *цис*

■ Конформации циклогексена и оксида циклогексена мы рассмотрели в гл. 18, и снова вернемся к стереохимии реакций шестичленных циклов, содержащих двойные связи, в гл. 33.

► Гидрирование *цис*-селективно, см. гл. 24.

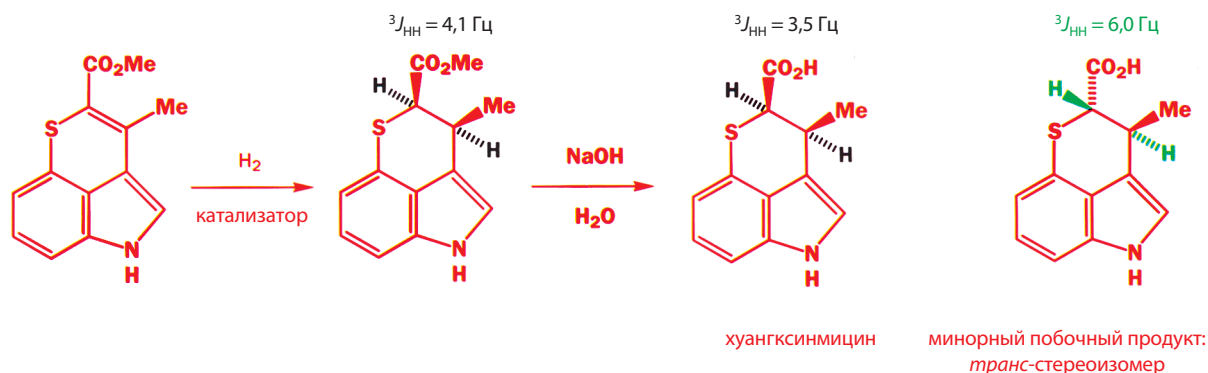
Константа спин-спиновой взаимодействия между атомами водорода равна 10,4 Гц, следовательно, оба они аксиальны. Это означает, что молекула является *транс*-соединением: все заместители экваториальны, поскольку в таком случае продукт наиболее устойчив.

В действительности только полностью насыщенные шестичленные циклы имеют конформацию кресла или ванны. Даже при наличии одной двойной связи цикл частично уплощается. Ниже мы рассмотрим один из таких примеров. В Китае был открыт уникальный антибиотик, названный «хуангксинмицином» (что означает «новый тип мицина», где мицин = антибиотик). Он уникален, поскольку это серосодержащий индол: некоторые природные соединения содержат этот структурный фрагмент, но ни один из ранее известных антибиотиков его не имел.



хуангксинмицин

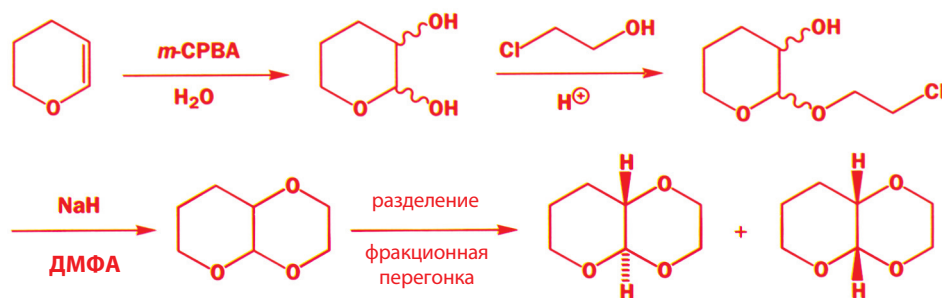
Структуру этого соединения определить довольно легко, однако стереохимия двух изображенных черным цветом атомов водорода не столь очевидна. КССВ (3J) составляла 3,5 Гц. Пытаясь синтезировать это соединение, Козиковский гидрировал показанный далее неопределенный сложный эфир и получил продукт, который однозначно имел *цис*-конфигурацию.



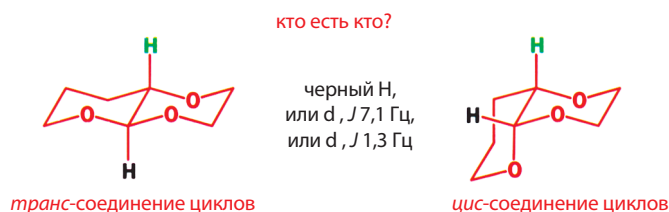
Величина 3J между показанными черным цветом атомами водорода в этом соединении равна 4,1 Гц. Эта величина была такой же, как в антибиотике, и после гидролиза сложноэфирной группа этого соединения водным основанием главный продукт оказался идентичен природному хуангксинмицину. Однако был выделен также минорный продукт – *транс*-изомер. Он имел КССВ $^3J = 6,0 \text{ Гц}$. Заметим, насколько эта величина меньше аксиально-аксиальной КССВ в насыщенных шестичленных циклах, равной 10 Гц или больше. Уплотнение цикла уменьшает диэдральный угол, а следовательно, и величину J .

Стереохимия конденсированных циклов

Когда циклы конденсированы (т. е. имеют общую связь), определение конформации позволяет определить и стереохимию соединения циклов. Оба изомера приведенного ниже бициклического простого эфира были получены в смеси и затем разделены.

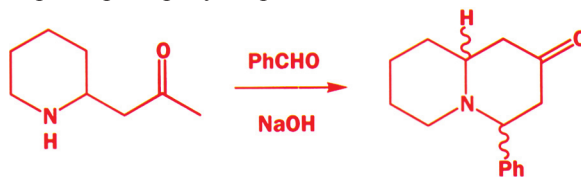


Один из протонов, присоединенных к обоим циклам, легко определяется в спектре ЯМР вследствие наличия двух соседних атомов кислорода (этот протон в приведенной ниже конформации показан черным цветом). В одном из соединений это дублет с $J = 7,1 \text{ Гц}$, а в другом – дублет с $J = 1,3 \text{ Гц}$. Кто есть кто?



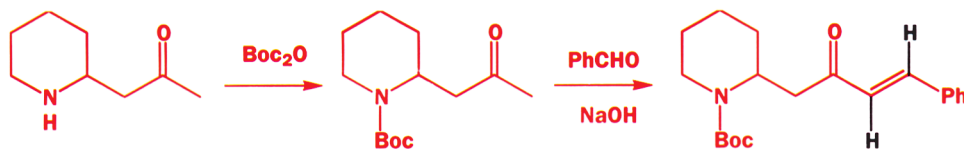
Наблюдаемая константа спин-спинового взаимодействия – это в каждом случае КССВ с протоном, показанным зеленым цветом, причем для *транс*-изомера диэдральный угол равен 180° , а для *цис*-изомера – только 60° , так что меньшую КССВ имеет *цис*-соединение. Далее мы обсудим, почему *абсолютные* значения КССВ в этом случае так низки. Этот пример иллюстрирует, насколько легче сделать стереохимическое отнесение, если вы имеете для сравнения оба стереоизомера.

В приведенном ниже примере в отличие от предыдущего можно получить оба соединения с высоким выходом. Но прежде всего история: реакция аминокетона с бенальдегидом в присутствии основания приводила к образованию смеси диастереомеров продукта реакции.

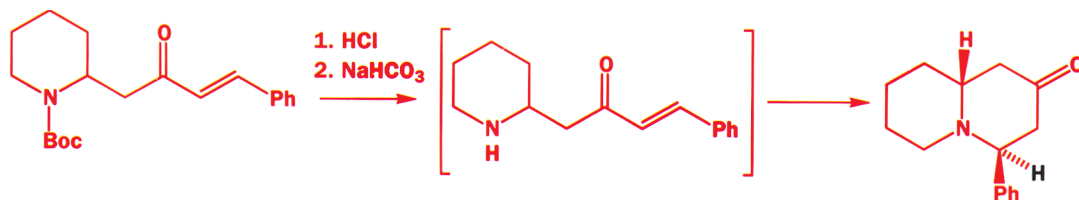


■ Константы спин-спинового взаимодействия протонов при двойной связи обсуждались в гл. 11, т. 1, с. 375.

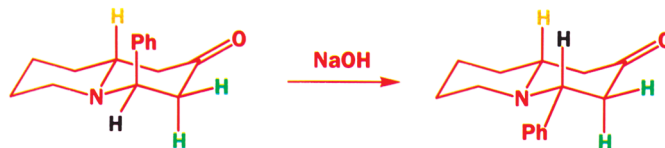
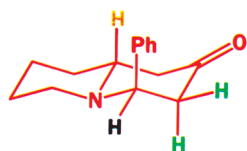
Для определения механизма реакции химики защитили атом азота Вос-защитой (гл. 25), а затем провели реакцию с бенальдегидом и обнаружили, что в этом случае в реакции получается иной продукт. Этот продукт – *E*-алкен, так как его спектр ЯМР содержит сигнал с δ_H 6,73 (1H, d, J 16 Гц). Величина КССВ слишком большая даже для аксиально-аксиальных протонов, и это может быть только *транс*-КССВ протонов при двойной связи. Такой вывод быстро позволяет определить, что произошла простая альдольная реакция.



При удалении Вос-защитной группы в очень мягких условиях происходит реакция циклизации, но теперь образуется только один диастереомер продукта.



Полученный изомер имеет в спектре ЯМР один сигнал, который может быть легко отнесен. Это сигнал при 4,27 м. д., сильно удаленный от сигналов остальных протонов. Конечно, это сигнал протона (показанного черным цветом), расположенного между атомом азота и фенильной группой. Он имеет форму дублета дублетов с $J = 6$ и 4 Гц. Ни одна из них не имеет достаточно большую величину, чтобы быть аксиально-аксиальной КССВ, но величина



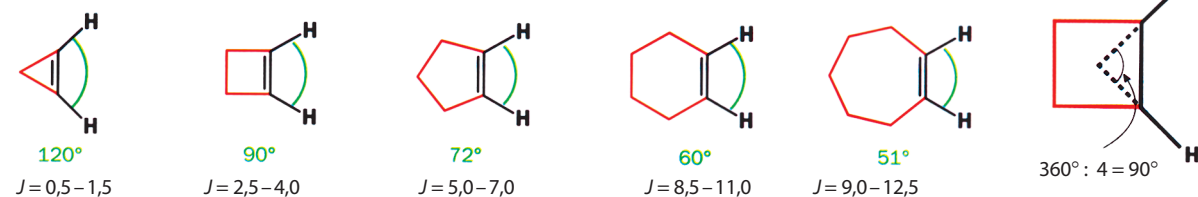
6 Гц находится в интервале значений, характерных для аксиально-экваториальных, а 4 Гц – для экваториально-экваториальных констант. Соединение должно иметь конформацию, показанную на полях.

Обработка этого продукта сильным основанием (NaOH) приводит к его изомеризации в соединение, в котором сигнал того же самого протона, теперь при 3,27 м. д., снова представляет собой дублет дублетов, но с $J = 10$ и 5 Гц. Теперь это аксиальный протон, и новая конформация показана на схеме.

Отметим, что мы можем в точности определить конфигурацию этих соединений, даже если бы не видели в спектре сигнала показанного желтым цветом протона в месте соединения циклов. Поскольку атом азота способен к быстрой инверсии конфигурации, мы можем предсказать, что эта подобная декалину структура будет принимать конформацию с более устойчивым *транс*-соединением циклов.

Диедральный угол – не единственный угол, достойный измерения

Необходимо учитывать также взаимное положение двух связей C–H в пространстве. Диедральный угол в нашем представлении – это то, что мы видим, когда рассматриваем «корешок книги» (с. 479). Теперь закроем книгу, т. е. зафиксируем диедральный угол равным 0° (связи C–H лежат в одной плоскости), и рассмотрим изменение J в зависимости от размера цикла в циклических алкенах.



Это углы имели бы такие значения, если бы молекулы были правильными плоскими многоугольниками.

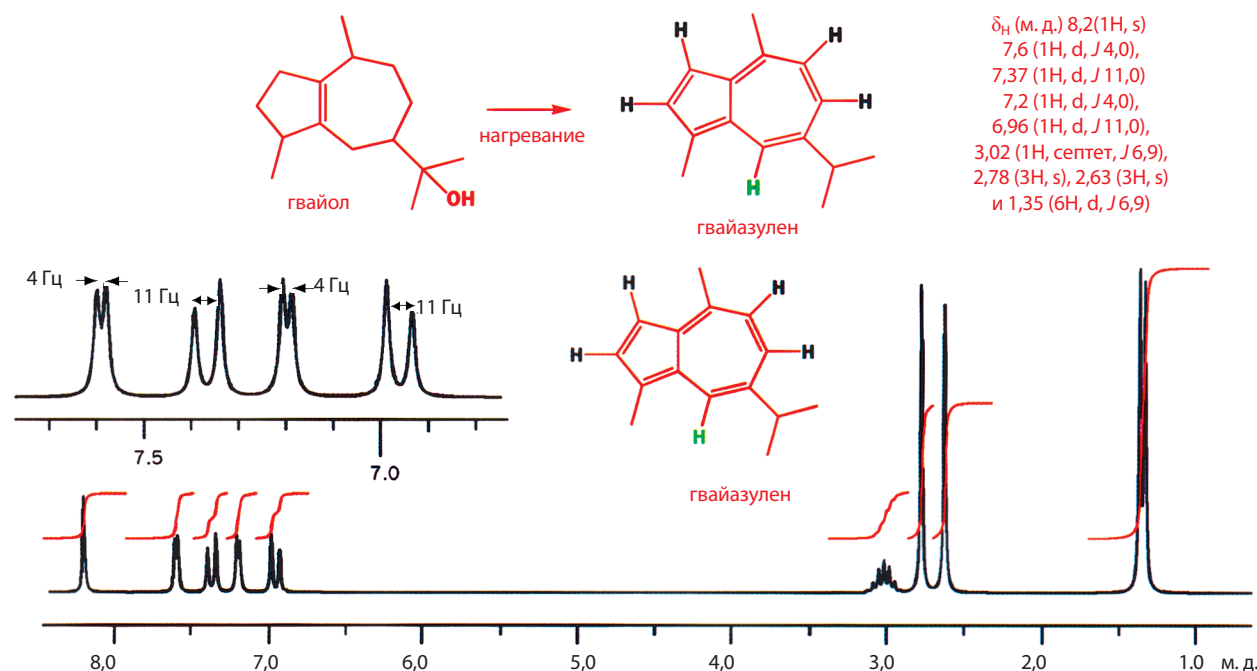
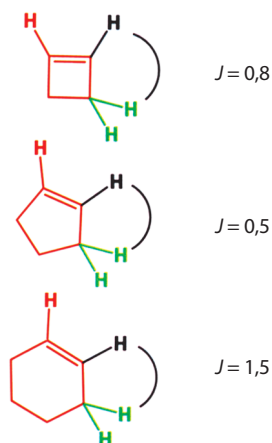


Рис. 32.3. Спектр ЯМР ^1H гвайазулена.

Чем больше угол между атомами водорода, тем меньше константа спин-спинового взаимодействия между ними. Вспомните, диэдральный угол постоянен (0°): мы изменяем только плоский угол. Яркой иллюстрацией может служить реакция дегидрирования природного соединения гвайола под действием элементарной серы. Из коричневой, неприятно пахнущей реакционной смеси, гвайазулена, можно выделить темно-синее маслообразное вещество.

Отнесение некоторых сигналов сделать легко (рис. 32.3). Дублет (6H) и септет (1H) относятся к изопропильной группе, а два синглета (по 3H каждый) – к двум метильным группам, хотя мы и не можем точно сказать, какой из сигналов относится к какой из них. Синглет 1H должен соответствовать показанному зеленым цветом атому водорода, так как он не имеет соседних водородных атомов. Таким образом, остается две пары протонов, связанных спин-спиновым взаимодействием. Одна из пар имеет $J = 4$ Гц, а другая – $J = 11$ Гц. Мы ожидаем увидеть большую КССВ там, где угол между взаимодействующими протонами $\text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{H}$ меньше. Поэтому можно сказать, что КССВ 4 Гц соответствует паре протонов в пятичленном цикле, а 11 Гц – паре протонов в семичленном цикле.

Когда по соседству с протонами двойной связи цикла имеются протоны при насыщенных атомах углерода, все КССВ имеют маленькую величину по той же самой причине: углы в плоскости цикла приближаются к 90° , хотя величины диэдральных углов в этих примерах равны $45-60^\circ$. Несколько странным оказывается тот факт, что 3J между протонами, изображенными черным и красным цветом, часто имеют примерно такие же значения, как и аллильные (4J) КССВ между протонами, изображенными красным и зеленым цветом.



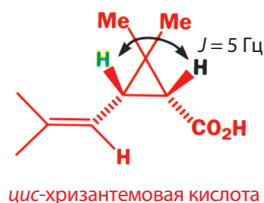
Вицинальные (3J) КССВ в циклах разного размера

«Разворачивание» связей относительно друг друга также влияет на вицинальные (3J) константы спин-спинового взаимодействия в простых насыщенных циклах. Ни для какого другого цикла конформации не изучены так хорошо, как для шестичленного цикла. При переходе от 6-членного к 5-членному, 4-членному и наконец к 3-членному циклу мы можем отметить общую закономерность. В пятичленных циклах *цис*- и *транс*-спин-спиновое взаимодействие будет примерно одинаковым. В четырех и трехчленных циклах *цис*-КССВ больше, чем *транс*-КССВ. Но во всех случаях абсолютные величины J уменьшаются, так как цикл делается меньше, и связи $\text{C}-\text{H}$ «разворачиваются» друг от друга сильнее. Можно сказать, что *все* КССВ в малых циклах меньше, чем в шестичленном цикле. Мы рассмотрим конкретные случаи немного подробнее.

Трехчленные циклы

Трехчленные циклы плоские. Все связи в них являются заслоненными, так что диэдральный угол для *цис*-H равен 0° , а для *транс*-H – 109° . Рассматривая кривую Карплуса, можно ожидать что *цис*-КССВ будет иметь большую величину, и это соответствует действительности. Хорошим примером может служить хризантемовая кислота – часть пиретриновой группировки инсектицидов, выделенных из растений рода *Pyrethrum*. Важно, что можно выделить и исследовать оба изомера хризантемовой кислоты (*цис* и *транс*).

В обоих изомерах КССВ между показанными зеленым цветом протонами цикла и их соседями при двойной связи (на схеме красного цвета) равна 8 Гц. В *цис*-изомерном соединении сигнал протона, показанного зеленым цветом, представляет собой триплет, а следовательно, *цис*-КССВ в цикле также равна 8 Гц. В *транс*-изомерном соединении это дублет дублетов со второй КССВ (*транс*-КССВ с протоном цикла черного цвета) равной 5 Гц.



Наиболее важные трехчленные циклы – эпоксиды. Вы видели в гл. 11 (т. 1, с. 375), что электроотрицательные атомы уменьшают КССВ вследствие уменьшения электронной плотности на связях, которые передают «информацию» о спин-спиновом взаимодействии. Это означает, что спин-спиновое взаимодействие в эпоксиде очень мало – намного меньше, чем, например, в структурно подобных алкенах. Сравним четыре КССВ на рисунке: для эпоксиды все КССВ малы, но *цис*-КССВ больше, чем *транс*-КССВ. В алкенах же *транс*-КССВ больше (гл. 11, т. 1, с. 375). В табл. 32.1 суммированы значения КССВ для алкенов, эпоксидов и циклопропанов.

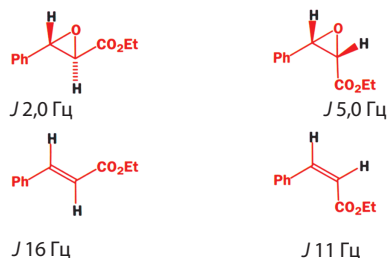
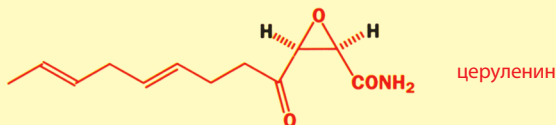


Таблица 32.1. Константы спин-спинового взаимодействия J , Гц

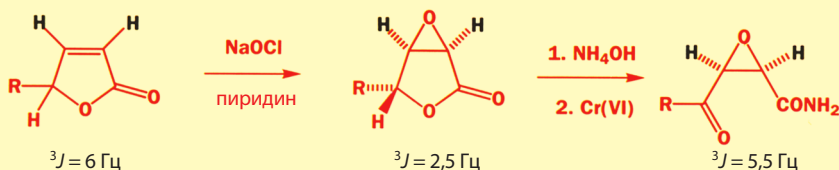
Стереохимия	Алкен	Циклопропан	Эпоксид
<i>цис</i>	10–12	8	5
<i>транс</i>	14–18	5	2

Церуленин

Природное соединение церуленин – антибиотик, содержащий *цис*-эпоксидный цикл. КССВ между показанными черным цветом протонами равна 5,5 Гц.

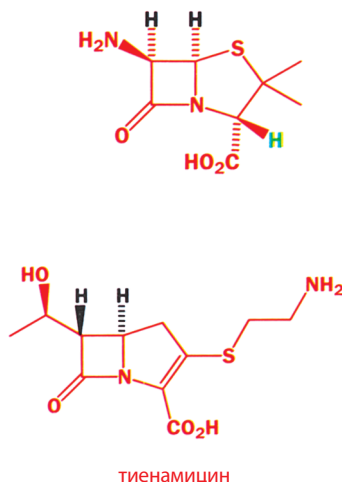


Это соединение можно получить из ненасыщенного лактона эпексидированием и последующим раскрытием цикла. Проследите, что происходит с КССВ между показанными черным цветом атомами водорода при этих последовательных изменениях.



цис-КССВ в алкене мала, поскольку это пятичленный цикл. Она становится еще меньше в бициклическом эпоксиде, поскольку протоны, изображенные черным цветом, теперь одновременно находятся в составе трех- и пятичленного циклов и по соседству с атомом кислорода, но в самом церуленине они снова становятся больше, поскольку раскрывается пятичленный цикл.

Эпоксиды имеют намного меньшие КССВ, поскольку, во-первых, связь С–С более длинная, во-вторых, имеется электроотрицательный атом и, в-третьих, вступает в игру эффект «развертывания» связей С–Н в малых циклах.



Четырехчленные циклы

Подобная закономерность наблюдается и в случае четырехчленных циклов – *цис*-КССВ имеет большую величину, чем *транс*-КССВ, но в общем они обе меньше, чем в циклах большего размера. Хорошим примером может служить аминокислота, показанная на полях, – структурная основа пенициллина. Ее спектр ЯМР содержит три сигнала ^1H в средней области. Это синглет при 4,15 м. д., который однозначно относится к изолированному протону, показанному зеленым цветом, и два дублета при 4,55 и 5,40 м. д., которые должны относиться к протонам, показанным черным цветом. КССВ между ними равна 5 Гц, значит, они расположены в *цис*-положении относительно друг друга.

К настоящему времени получено множество β -лактамов антибиотиков, и в одном из их классов четырехчленный цикл имеет противоположную (*транс*) стереохимию. Типичным представителем может служить тиенамицин. Мы сейчас проанализируем его спектр ЯМР, но прежде всего посмотрите на различия (кроме стереохимических) между этой структурой и предыдущей. Атом серы теперь находится вне пятичленного цикла, кислотная группировка – при двойной связи в том же цикле, а вместо аминогруппы в γ -лактамовом цикле имеется гидроксильная боковая цепь.

Возвращаясь к спектру и ключевому вопросу стереохимии, приведем формулировку, которую исследователи фирмы Merck употребили в своей оригинальной статье: «В спектре ЯМР ^1H тиенамицина (и производных)... для двух протонов β -лактамового цикла наблюдаются малые значения вицинальных КССВ ($J \leq 3$ Гц). Предыдущие исследования пенициллина... показали *цис*-взаиморасположение атомов водорода в β -лактамовом цикле, что всегда ассоциируется с большими величинами КССВ». Как мы только что видели, в пенициллине КССВ между этими атомами водорода имеет величину $J \approx 5$ Гц.



Спектр ЯМР производного тиенамицина с защищенными амино- и карбоксильной группами приведен в табл. 32.2. Попробуйте сами интерпретировать его, до того как прочитаете дальнейшее объяснение. Ваша цель – найти КССВ между протонами четырехчленного цикла.

На самом деле величина этой КССВ равна 2,5 Гц. К протонам β -лактамового цикла относятся сигналы при 3,15 и 4,19 м. д., а дополнительная КССВ 9 Гц соответствует взаимодействию с CH_2 -группой пятичленного цикла. При более подробном рассмотрении этого спектра у вас может вызвать затруднение отнесение КССВ 12,5 Гц и особенно 18 Гц. Это геминальные константы (2J), и мы будем обсуждать их в следующем разделе. Полное отнесение показано в табл. 32.2.

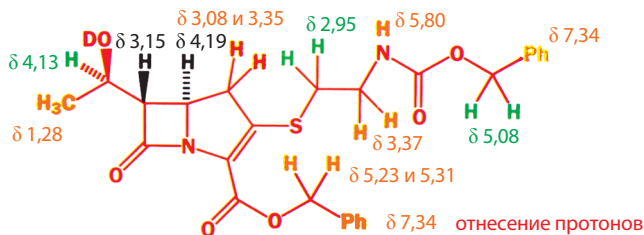


Таблица 32.2. Спектр ЯМР ^1H производного тиенамицина в CD_3OD

Химический сдвиг (δ_{H}), м. д.	Число протонов	Мультиплетность	КССВ (J), Гц
1,28	3H	d	6,5
2,95	2H	m	Не разрешается
3,08	1H	dd	9,18
3,15	1H	dd	2,5 и 7
3,35	1H	dd	9,18
3,37	2H	m	Не разрешается
4,13	1H	dg	7 и 6,5
4,19	1H	dt	2,5 и 9
5,08	2H	s	–
5,23 и 5,31	2H	AB-система ^a	12,5
5,80	1H	Широкий	–
7,34	10H	m	Не разрешается

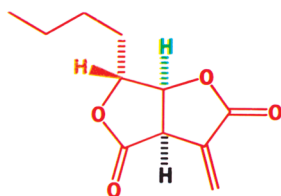
^a См. т. 1, с. 000, где обсуждается спектр AB-системы

Следует подчеркнуть, что сами по себе значения КССВ 5 или 2,5 Гц не могли бы позволить нам определить стереохимию в четырехчленном цикле, но, поскольку мы имеем оба изомера, можно сказать, что большая КССВ наблюдается между *цис*-протонами, а меньшая КССВ – между *транс*-протонами.

Пятичленные циклы

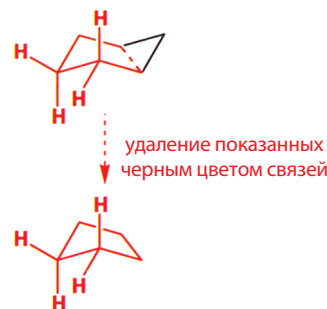
Конформацию пятичленного цикла мы можем представить как кресловидную конформацию циклогексана, из которой удален один из атомов углерода. Но это упрощенная картина, поскольку пятичленный цикл конформационно подвижен, и некоторые из атомов углерода могут выходить из плоскости. Все атомы водорода быстро изменяют свои положения, и в спектре ЯМР виден усредненный во времени результат. Обычно в цикле этого размера и *цис*-, и *транс*-КССВ имеют величину около 8 – 9 Гц.

Наилучшей иллюстрацией сходства *цис*- и *транс*-КССВ в пятичленных циклах может служить структура, которая была неверно определена в основном по этой причине. Канаденсолид – противогрибковое соединение, обнаруженное в плесени *Penicillium*. Общую формулу было очень легко определить в результате масс-спектрального исследования, которое дало брутто-формулу $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$, ИК-спектра, показавшего наличие сопряженного пятичленного лактонного цикла (1780 и 1667 cm^{-1}), и некоторых особенностей спектра ЯМР ^1H . Ниже приведена его предполагаемая структура.

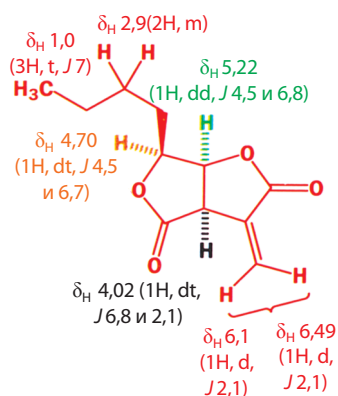


предполагаемая структура канаденсолида

Сtereохимия протонов в местах сочленения циклов (показанных черным и зеленым цветом) не вызывает сомнений. Они, конечно, должны иметь *цис*-конфигурацию, так как для двух пятичленных циклов невозможно быть соединенными в *транс*-конфигурации. Требуется установить стереохимию



■ Вы можете проверить это сами на моделях.

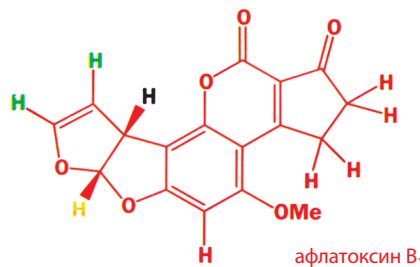


третьего асимметрического центра в цикле, расположенном слева на схеме. КССВ между протонами, показанными черным и зеленым цветами, составляет 6,8 Гц, тогда как между протонами, показанными зеленым и коричневым цветами, – 4,5 Гц. Достаточно ли это различие, чтобы также предположить для них *транс*-конфигурацию? В оригинальном исследовании предполагалось, что это так.

Ошибка была обнаружена, когда группа японских химиков получила это соединение другим методом. Спектр ЯМР был очень похож на спектр канаденсолида, но не совпадал с ним. В частности, КССВ между протонами, показанными зеленым и коричневым цветами, была равна 1,5 Гц, т. е. имела совершенно другое значение! Позже эти ученые получили второй возможный диастереомер и обнаружили, что он идентичен природному канаденсолиду. Подробности отнесения сигналов приведены на полях.

Пример использования вицинального спин-спинового взаимодействия в структурном анализе: афлатоксины

Мы можем теперь соединить вместе эти структурные фрагменты в составе одного соединения, афлатоксина. В качестве примера приведем афлатоксин В₁.



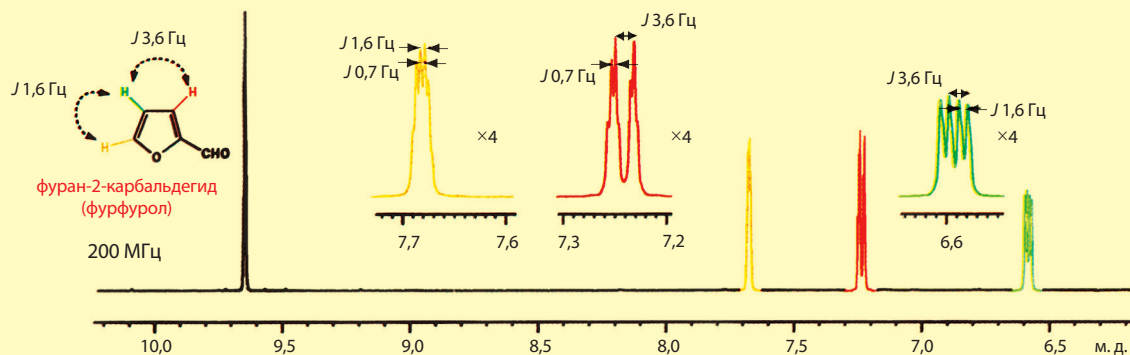
► Афлатоксины

Афлатоксины рассматривались в гл. 20. Они обнаружены в плесневых грибах, включая и те, которые образуются на пищевых продуктах и вызывают рак печени. Эти медленно действующие яды – одни из наиболее токсичных из известных соединений.

Четыре показанных красным цветом протона при насыщенных атомах углерода пятичленного цикла проявляются в спектре ЯМР в виде двух триплетов: при 2,61 м. д. (2H, t, J 5 Гц) и 3,42 м. д. (2H, t, J 5 Гц). *цис*- и *транс*-КССВ одинаковы. Сигнал показанного желтым цветом протона в месте соединения двух пятичленных циклических простых эфиров (слева на схеме), представляет собой дублет при 6,89 м.д. (1H, d, J 7 Гц). Это, конечно, *цис*-КССВ с протоном, показанным черным цветом. В сигнале показанного черным цветом протона

Спин-спиновое взаимодействие в фуранах

Величины констант спин-спинового взаимодействия в пятичленных циклах, содержащих кислород, можно проиллюстрировать на примере фурфуrolа (фуран-2-карбальдегида). Заметьте, как малы КССВ.



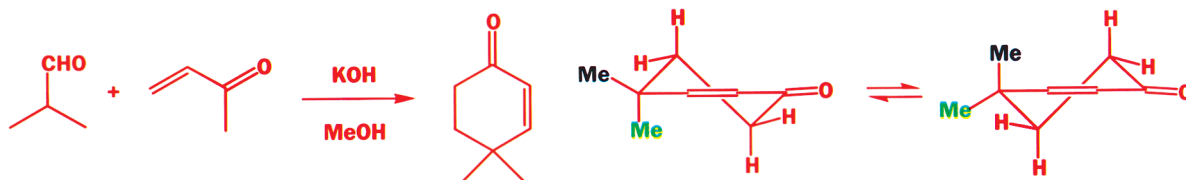
тоже имеется эта константа, но этот протон проявляется в спектре в виде дублета триплетов с КССВ в триплете 2,5 Гц: 4,81 (1H, dt, J 7; 2,5 и 2,5 Гц). Эти маленькие КССВ могут быть связаны только с взаимодействием с двумя показанными зеленым цветом протонами: 3J и 4J в этом случае одинаковы.

Наконец, имеется другое важное совпадение. Каждый показанный зеленым цветом атом водорода проявляется в виде триплета с КССВ 2,5 Гц. Это означает, что *цис*-константа между протонами при двойной связи также равна 2,5 Гц. Мы ожидаем, что *цис*-КССВ в циклопентене должна быть маленькой (в азулене на с. 487 она имела значение 4 Гц), но все же не такой маленькой. Однако в данном случае дальнейшее уменьшение ее величины вызвано наличием электроотрицательного атома кислорода.

Геминальное (2J) спин-спиновое взаимодействие

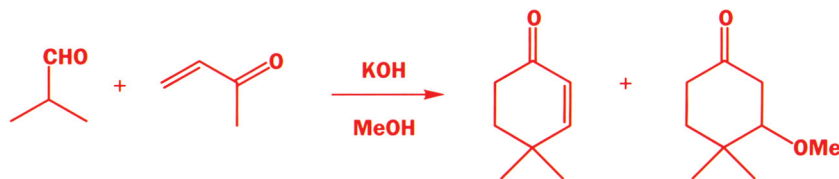
Чтобы это взаимодействие проявлялось в спектре ЯМР, два рассматриваемых атома водорода должны иметь различные химические сдвиги. В случае 2J два атома водорода находятся при одном и том же атоме углерода, и чтобы обсуждать геминальное спин-спиновое взаимодействие, мы должны прежде всего сделать два атома водорода CH_2 -группы неэквивалентными.

Приведем сначала один пример. Вы могли бы ожидать, что аксиальная и экваториальная группы в шестичленном цикле будут иметь разные химические сдвиги. Но это не так. Рассмотрим результат приведенной ниже реакции аннелирования по Робинсону.



Две метильные группы при С-4 имеют один сигнал в спектре ЯМР ^{13}C при 27,46 м. д. Несмотря на то, что одна из них является (псевдо)аксиальной, а другая (псевдо)экваториальной, молекула существует в растворе в виде смеси двух быстро превращающихся друг в друга конформеров. Показанная зеленым цветом аксиальная метильная группа конформера, изображенного слева, становится в конформере, изображенном справа, экваториальной; то же справедливо и для метильной группы, показанной черным цветом. Обмен происходит быстро в шкале времени ЯМР. Временное усреднение делает химические сдвиги двух метильных групп одинаковыми. Это же рассуждение справедливо для CH_2 -групп на противоположной стороне цикла.

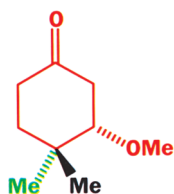
Однако енон – не единственный продукт этой реакции. В результате реакции образуется также продукт сопряженного присоединения метанола к этому енону по Михаэлю.



Данный продукт имеет в спектре ЯМР ^{13}C два сигнала метильных групп при 26,1 и 34,7 м.д. Если мы проведем конформационный анализ этой молекулы, как мы это делали для продукта, рассмотренного в предыдущем примере, то увидим почти такую же ситуацию.



Почти, но не в точности такую. В этом примере две конформации не являются идентичными. В одной из них группа OMe занимает экваториальное положение, а в другой — аксиальное. Две метильные группы в этих двух конформациях также не вполне одинаковы. На самом деле метильная группа, показанная зеленым цветом, аксиальная в конформере, изображенном слева, и экваториальная в конформере, изображенном справа, но в *обеих* конформациях она находится в *gauche*-положении (диздральный угол 60°) относительно OMe-группы. А метильная группа, показанная черным цветом, находится в *gauche*-положении относительно OMe в левой конформации, но антиперипланарна ей в правой. Когда две различные конформации, в каждой из которых метильные группы, показанные черным и зеленым цветом, различны (т. е. они не просто меняются местами), усредняются, две метильные группы не становятся эквивалентными.



CH₃ зеленого цвета: *син* к OMe
CH₃ черного цвета: *анти* к OMe

Возможно, проще всего установить это, используя конфигурационную диаграмму вместо конформационной. Метильная группа, показанная зеленым цветом, находится с той же стороны молекулы, что и группа OMe, однако показанная черным цветом метильная группа расположена с другой стороны. Никакое конформационное изменение цикла не делает их одинаковыми. Они являются *диастереотопными*. То же рассуждение справедливо для трех CH₂-групп в цикле. Атомы H, показанные зеленым цветом, находятся с той же стороны молекулы, что и группа OMe, тогда как показанные черным цветом — с противоположной стороны.

Спектр ЯМР ¹H подтверждает неэквивалентность таких геминальных группировок. Ниже приведен один примеров. Существуют грибки, живущие на экскрементах животных, называемые копрофилами. Они выделяют соединения, вредные для грибов других видов, по-видимому для борьбы с конкурентами! Как бы то ни было, в 1995 г. из грибов, обитающих на помете леммингов, были выделены два новых противогрибковых препарата. Они получили название кониоцаетонов А и В. Их строение было установлено обычным путем с использованием масс-спектрологии и спектроскопии ЯМР. Спектры ЯМР ¹H этих соединений, зарегистрированные на приборе с рабочей частотой 600 МГц, приведены в табл. 32.3. Они содержат детали, заслуживающие обсуждения.

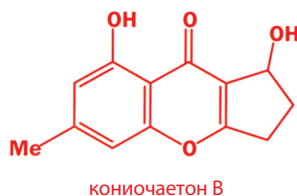
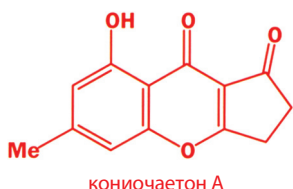
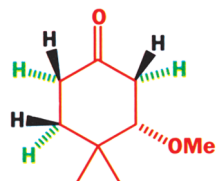


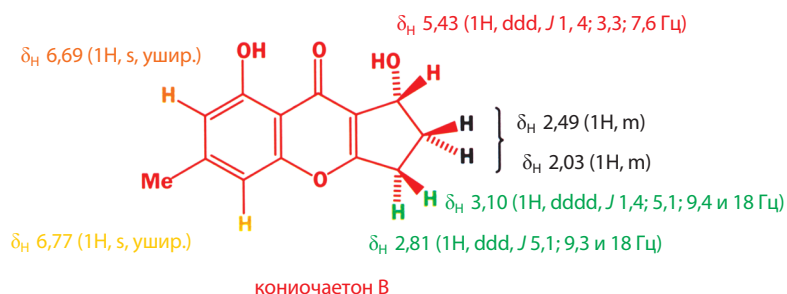
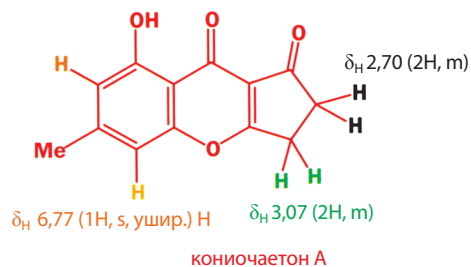
Таблица 32.3. Спектры ЯМР ¹H кониоцаетонов А и В

Кониоцаетон А		Кониоцаетон В	
δ_H , м. д.	Мультиплетность	δ_H , м. д.	Мультиплетность
2,41 (3H)	s	2,38 (3H)	s
		5,43 (1H)	ddd, J 1,4; 3,3 и 7,6 Гц
2,70 (2H)	m	2,49 (1H)	m
		2,03 (1H)	m
3,07 (2H)	m	3,10 (1H)	dddd, J 1,4; 5,1; 9,4 и 18 Гц
		2,81 (1H)	ddd, J 5,1; 9,3 и 18 Гц
6,77 (1H)	s (ушир).	6,70 (1H)	s (ушир).
6,69 (1H)	s (ушир).	6,62 (1H)	s (ушир.)
12,2 1(1H) ^a	s	12,25 (1H) ^a	s

^a Обменивается с D₂O

Некоторые детали спектра одинаковы для этих двух соединений, но другие сигналы резко различаются. Кониоачетон А имеет очень простой спектр, в котором легко провести отнесение.

Спектр кониоачетона В значительно интереснее. Он намного сложнее, хотя соединение содержит только на один протон больше, чем кониоачетон А. Причина состоит в том, что добавление еще одного атома Н создает асимметрический центр и делает верхнюю и нижнюю стороны молекулы различными. Обе CH₂-группы становятся диастереотопными.

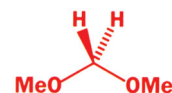


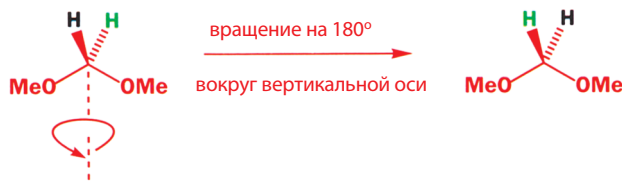
Атомы Н, показанные зеленым цветом имеют КССВ друг с другом ($J = 18$ Гц) и с каждым из атомов Н черного цвета, причем разной величины. Один из показанных зеленым цветом протонов, кроме того, имеет дальнюю ($^4J = 1,4$ Гц) W-КССВ с атомом Н, показанным красным цветом. Сигналы черных атомов Н также сложны для анализа даже при рабочей частоте 600 МГц, но из формы сигнала при 5,43 м. д. следует, что величины их КССВ с протоном, показанным красным цветом, различны.

Диастереотопные CH₂-группы

Показанные зеленым цветом протоны в последнем примере имели спин-спиновое взаимодействие друг с другом, а следовательно, между ними имелось какое-то различие. До сих пор мы считали как бы не требующим доказательства, что два протона при одном атоме углерода должны быть идентичны. Но теперь выяснилось, что в некоторых случаях это не так. Настал момент объяснить более строго, какой вид должны иметь сигналы CH₂-групп в спектре ЯМР, и нам придется рассмотреть *три* различных случая. Для этого мы должны обсудить некоторые аспекты симметрии, уже рассмотренные ранее в гл. 16 (т. 1).

Прежде всего приведем пример, в котором два атома водорода действительно одинаковы. Мы можем изобразить данную молекулу таким образом, чтобы один из атомов водорода был направлен на нас, а другой — от нас, но тем не менее эти два атома Н будут совершенно одинаковы. Это легко продемонстрировать. Если раскрасить один Н черным цветом, а другой — зеленым, и затем повернуть молекулу на 180°, то черный Н займет место зеленого, и наоборот. Вращение молекулы не изменяет ее, поскольку два других заместителя (здесь ОМе) также одинаковы.



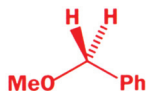


Если бы мы раздали читателям данной книги нераскрашенные модели этой молекулы и попросили каждого раскрасить один из атомов водорода зеленым цветом, а другой – черным, то мы не смогли бы дать инструкцию, который из атомов красить каким цветом. Но это и не важно, поскольку даже без такой инструкции все читатели получили бы идентичные раскрашенные модели независимо от того, как они раскрасили атомы водорода.

Такие пары атомов водорода описываются термином **гомотопные**. Они топологически одинаковы (*гомо*). Их нельзя различить действием химических реагентов, ферментов, методом ЯМР, и они неразличимы в организме человека. Эти молекулы ахиральны – они вообще не являются асимметрическими.

• Гомотопные группы

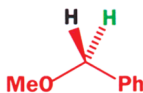
Гомотопные группы нельзя различить никакими способами: химически они совершенно идентичны.



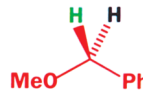
Что произойдет, если два другие заместителя (помимо атомов водорода) будут неодинаковы? На первый взгляд, ситуация, как будто бы, не должна измениться. Есть ли уверенность, что два водорода по-прежнему будут одинаковы?

На самом деле это не так. Если мы снова раздадим читателям нераскрашенные модели этой молекулы и снова попросим раскрасить один H в зеленый цвет, а другой – в черный, то мы не получим обратно модели одного типа.

Мы будем иметь 50 % молекул, выглядящих следующим образом:



и 50 % молекул, выглядящих следующим образом:

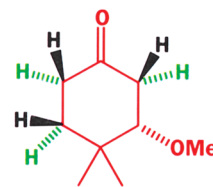


Но теперь мы *могли бы* дать инструкцию, какой из атомов H нужно раскрасить каким цветом. Необходимо сказать: «Расположите молекулу так, чтобы группа ОМе располагалась с *левой* стороны, а Ph – с *правой*, и разверните углеродную цепь углом вверх. Водород, оказавшийся направленным на вас, надо раскрасить черным цветом.» Тогда все модели будут идентичны – *если только читатели могут отличить левую сторону от правой*. Это очень важный момент: атомы водорода, покрашенные в зеленый и черный цвета в этой молекуле (в отличие от первого примера), могут быть описаны только фразой, включающей слова «правый» и «левый», и различаются только в системах, в которых правая сторона отличается от левой.

Организм человека является такой системой. Таковы ферменты и асимметрические реагенты, которые вы встретите в гл. 45 (т. 3). Но приборы ЯМР не таковы. Приборы ЯМР не могут отличить правую сторону от левой, и поэтому спектры ЯМР двух энантиомеров идентичны. В данном случае речь не идет об энантиомерах: молекула имеет плоскость симметрии и, следовательно, ахиральна. Тем не менее, взаимоотношение между этими двумя атомами водорода очень похоже на взаимоотношение между энантиомерами

► Для понимания этого очень важно, чтобы вы хорошо знали материал гл. 16 (т. 1). Может быть, необходимо перечитать разделы, посвященные стереохимии, прежде чем продолжать чтение.

(два возможных способа раскрашивания H дают энантиомеры – зеркальные отображения), и поэтому они называются **энантиотопными**. Энантиотопные протоны идентичны в спектре ЯМР.



• Энантиотопные группы

Энантиотопные группы различаются в системах, которые могут правильно распознать «правую» и «левую» стороны, но они остаются магнитно эквивалентными и поэтому идентичными в спектре ЯМР.

Третья ситуация обычно возникает, когда в молекуле имеются асимметрические центры. Рассмотрим, например, продукт реакции присоединения по Михаэлю, с обсуждения которого начинался этот раздел.

Теперь очень легко различить два атома водорода при каждом атоме углерода цикла, и, если мы хотим дать инструкцию по раскрашиванию модели этой молекулы, мы можем просто сказать: «Раскрасьте все атомы H на той стороне цикла, где находится метильная группа, в зеленый цвет, а все атомы H с противоположной стороны цикла – в черный цвет». Нет необходимости использовать в инструкции слова «правый» и «левый» и нет необходимости знать, что такое «правый» и «левый», чтобы говорить о двух типах H в этой молекуле. Обычные химические реагенты и приборы ЯМР могут их различить. Эти атомы водорода различаются так же, как различаются диастереомеры, и они называются **диастереотопными**. Можно ожидать, что они будут иметь различные химические сдвиги в спектре ЯМР ¹H.

То же самое верно для метильных групп: они также диастереотопны, и можно ожидать, что они будут иметь различные химические сдвиги.

► Приборы ЯМР *могут* показать различие между диастереотопными группами, но из этого не следует, что они *будут* обязательно это делать. Есть множество примеров протонов, которые различны, но имеют один и тот же химический сдвиг [толуол (PhMe) содержит в спектре ЯМР один синглет для всех ароматических протонов, хотя они относятся даже к трем различным типам]. Одни диастереотопные протоны имеют одинаковый химический сдвиг, другие – слабо различающиеся химические сдвиги, а некоторые – очень сильно различающиеся химические сдвиги.

• Диастереотопные группы

Диастереотопные группы различаются химически. Они различны даже в системах, которые не отличают «правую» сторону от «левой» и имеют различные химические сдвиги в спектре ЯМР.

Как определить, будут ли протоны гомотопны, энантиотопны или диастереотопны

До сих пор мы сказали только, что гомотопные и энантиотопные группы идентичны в спектре ЯМР, а диастереотопные протоны – нет. Теперь мы дадим краткую инструкцию, как определить, с каким типом пары протонов вы имеете дело в случае данной конкретной молекулы.

Ключ к решению состоит в превращении вашей молекулы в две другие молекулы. Замените один из атомов H (мы полагаем, что вы рассматриваете атомы H, но те же самые аргументы будут справедливы и в случае других групп, например Me, как в последнем из рассмотренных примеров) на группу G. Изобразите полученную при этом структуру так, чтобы хорошо была видна ее стереохимия. Далее изобразите структуру, которую вы получите заменой другого атома H на группу G. Теперь наиболее трудный момент: определите стереохимическое отношение между двумя изображенными вами молекулами.

- Если это идентичные молекулы, то атомы H гомотопны.
- Если это энантиомеры, то атомы H энантиотопны.
- Если это диастереомеры, то атомы H диастереотопны.

В действительности это всего лишь более простой способ по сравнению с тем, что мы делали раньше, раскрашивая протоны в зеленый и черный цвета. Данные операции легко осуществить для любой молекулы. Вернемся к первому из наших примеров и заменим каждый из H на G.

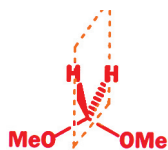
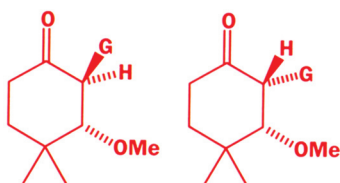


Эти две молекулы идентичны, поскольку простой поворот превращает одну из них в другую; следовательно, протоны гомотопны. Теперь рассмотрим следующий пример.



Две молекулы не идентичны: чтобы превратить одну в другую, необходимо провести отражение в плоскости бумаги. Следовательно, они являются энантиомерами, а атомы H энантиотопны. Существует другой термин, который следует ввести для описания этой молекулы. Он будет использоваться в гл. 33. Это термин **прохиральный**. Молекула, с которой мы начали рассмотрение, не была хиральной – она имела плоскость симметрии. Но, заменив один из атомов водорода на другую группу, мы сделали ее хиральной. Молекулы, которые ахиральны, но могут стать хиральными в результате изменения одной группы, называются **прохиральными**.

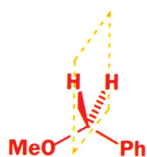
Теперь выберем одну из трех пар атомов водорода в циклогексаноне. Исходная молекула теперь, конечно, хиральна, и две молекулы, которые мы получаем при замене каждого из H на G, теперь являются диастереомерами. Одна из них имеет OMe и G в *анти*-положении, а другая – в *син*-положении; это означает, что пара атомов водорода диастереотопна.



Наконец, еще один последний взгляд на симметрию трех молекул, о которых речь шла выше. Рассмотрим в качестве потенциальных плоскостей симметрии две плоскости: плоскость, которая делит пополам угол H–C–H между двумя рассматриваемыми атомами водорода (это плоскость бумаги при выбранном нами изображении всех трех молекул), и плоскость, перпендикулярную первой, проходящую через атом углерода и оба атома водорода. Вторая плоскость изображена на схеме пунктирной линией, желтого цвета.

Эта молекула, наиболее симметричная из трех, ахиральна. Центральный атом углерода не асимметричен. Обе рассматриваемые плоскости являются плоскостями симметрии, и атомы водорода гомотопны. Они химически и магнитно эквивалентны.

Эта немного менее симметричная молекула не хиральна, но *прохиральна*. Атом углерода – прохиральный центр. Плоскость бумаги по-прежнему является плоскостью симметрии, но показанная желтым цветом плоскость, проходящая через два атома водорода, не является плоскостью симметрии. Эти атомы водорода энантиотопны. Они магнитно эквивалентны и различаются только организмом человека, ферментами или другими асимметрическими реагентами.



Наименее симметричная молекула хиральна, так как она имеет хиральный (асимметрический) центр. Ни одна из рассматриваемых плоскостей не является плоскостью симметрии, и атомы водорода диастереотопны. Они химически и магнитно неэквивалентны, и их можно различить методом ЯМР или химическими реагентами.

Взглянув снова на структуры, которые мы только что обсудили, вы можете заметить, что и енон, использованный для получения этой молекулы, и кониоачетон А имеют плоскость симметрии, делящую пополам их CH₂-группу, тогда как кониоачетон В ее не имеет. Поэтому также можно легко определить, будет ли пара атомов водорода различаться в спектре ЯМР. Если плоскость, проходящая через атом углерода и делящая пополам угол между связями H–C–H (плоскость бумаги в нашем изображении) является плоскостью симметрии, то два атома водорода (которые отражаются в этой плоскости) магнитно эквивалентны. (Если они также лежат в плоскости симметрии, то они гомотопны; если нет – они энантиотопны.)

Форма сигнала в спектре ЯМР

Прохиральная CH₂-группа с диастереотопными атомами водорода, изолированная от любых других атомов H, будет давать два сигнала, по одному для каждого H, и они будут связаны спин-спиновым взаимодействием друг с другом. Суммарно такая группа будет проявляться в спектре ЯМР в виде пары дублетов. Можно ожидать, что геминальная константа спин-спинового взаимодействия будет больше, чем вицинальная, просто потому, что атомы водорода находятся ближе друг к другу. Если мы говорим о ²J и ³J, типичная вицинальная (³J) КССВ для свободно вращающейся открыто-цепной системы в отсутствие соседних электроотрицательных атомов составляет 7 Гц, а типичная геминальная (²J) КССВ – вдвое больше (14 Гц).

Разница химических сдвигов (Δδ) между атомами водорода при одном атоме углерода обычно бывает небольшой, меньше 1 м. д., а КССВ J, как правило, имеет большую величину. Поэтому сигнал обычно имеет Δδ ~ J, и представляет собой мультиплет, похожий на сигнал АВ-системы. Сигнал может иметь любую из форм, показанных на рис. 32.4, в зависимости от относительных величин Δδ (различия химических сдвигов двух взаимодействующих протонов) и J.

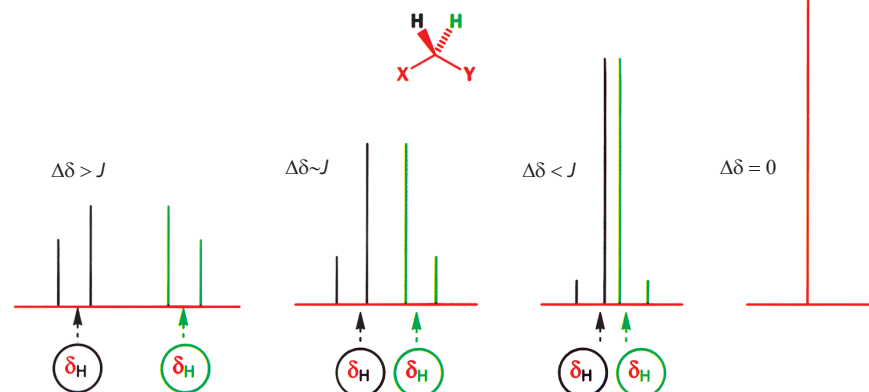
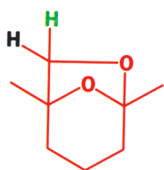


Рис. 32.4. Различные формы сигнала АВ-системы в спектре ЯМР ¹H диастереотопной CH₂-группы.

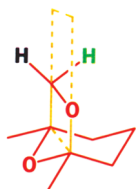
КССВ всегда определяется по расстоянию (в Гц) между двумя линиями одного и того же цвета на этой диаграмме, но химический сдвиг измерить не так просто. Химический сдвиг каждого протона зависит от относительного вклада каждой из двух линий. Чем более искажен сигнал, тем ближе химический сдвиг к большей по интенсивности внутренней линии.

Форма сигнала ЯМР в том случае, когда J и разница химических сдвигов – величины одного порядка, обсуждалась в гл. 11 (т. 1). Рассмотренные там аргументы применимы к любым связанным спин-спиновым взаимодействиям протонов с близкими химическими сдвигами.

Обычно сложно определить, какой из двух сигналов отвечает какому из диастереотопных протонов. Это несущественно при отнесении структуры, но может оказаться важным при определении стереохимии. Мы коротко обсудим отнесение протонов в подобных системах на примере конформаций шестичленных циклов и затем еще раз – при обсуждении ядерного эффекта Оверхаузера.



фронталин



Примеры АВ-систем диастереотопных CH_2 -групп

Теперь рассмотрим некоторые примеры. Феромон насекомых фронталин можно изобразить следующим образом (см. на полях).

В таком способе изображения нет ничего неверного, но по нему непонятно, почему протоны, окрашенные в черный и зеленый цвета, различаются и дают в протонном ЯМР спектре пару дублетов при 3,42 и 2,93 м.д., каждый 1H, J 7 Гц (АВ-система). Очевидно, эти протоны диастереотопны. В интерпретации спектра нам может помочь конформационная диаграмма.

Рассматриваемые атомы водорода находятся на диаксиальном мостике, соединяющем два атома углерода шестичленного цикла. Под «черным» атомом Н находится атом кислорода, а под «зеленым» атомом Н – цепь из трех атомов углерода. Если бы между этими двумя атомами водорода проходила плоскость симметрии, это была бы плоскость, показанная на схеме линиями желтого цвета. Но она не является плоскостью симметрии, и поэтому два атома водорода диастереотопны. Поскольку эти два атома водорода не имеют соседних протонов, они дают простой спектр АВ-системы. КССВ в этом случае имеет слишком малую, на первый взгляд, величину для 2J : только 7 Гц. Но это не должно вызывать удивления, так как эти протоны входят в состав пятичленного цикла и находятся по соседству с атомом кислорода.

Те же самые принципы применимы к соединениям с открытой цепью, например аминокислотам. Все аминокислоты в белках, за исключением глицина, хиральны. Глицин имеет прохиральную CH_2 -группу, которая дает в спектре ЯМР синглет, так как ее атомы водорода энантиотопны. N-Бензильное производное глицина имеет вторую прохиральную CH_2 -группу (NCH_2Ph), которая дает другой синглет в спектре ЯМР, так как эти атомы Н также энантиотопны (рис. 32.5).

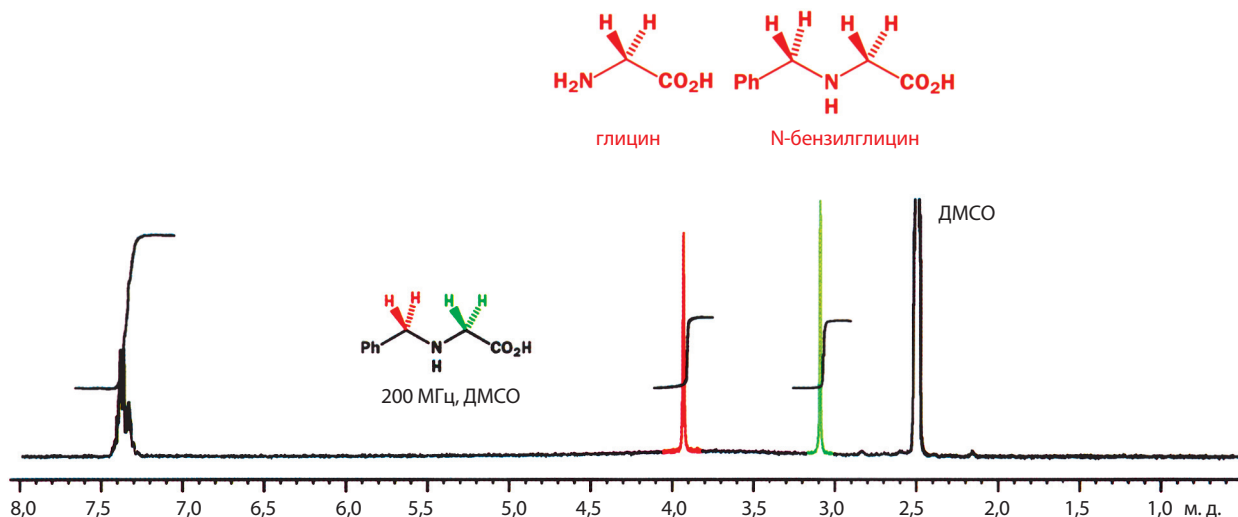


Рис. 32.5. Спектры ЯМР ^1H глицина и N-бензилглицина.

Плоскость бумаги при данном способе изображения молекулы является плоскостью симметрии для обеих этих CH_2 -групп. Но N-бензильные производные других аминокислот выглядят в спектре по-другому (рис. 32.6). Поскольку эти молекулы имеют асимметрический центр, но не имеют плоскостей симметрии, каждая из них содержит в спектре сигнал АВ-системы для NCH_2Ph -группы. Атомы водорода группы NCH_2Ph становятся диастереотопными.

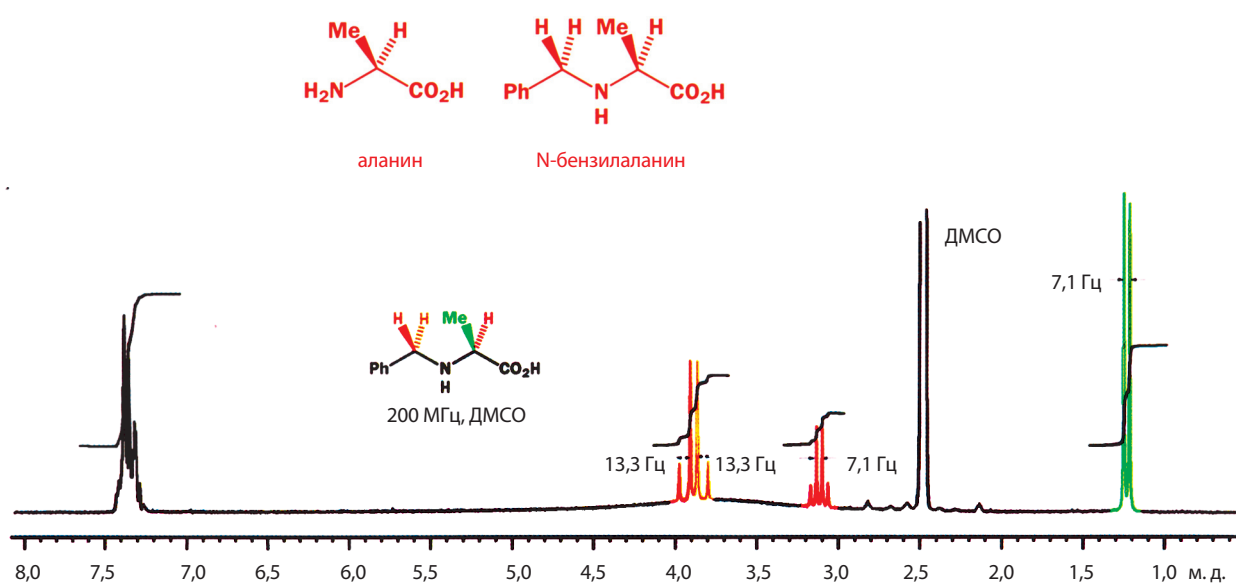


Рис. 32.6. Спектры ЯМР ¹H аланина и N-бензилаланина.

При данном способе изображения показанный коричневым цветом атом Н находится с той же стороны плоскости бумаги, что и Me-группа, а атом Н, показанный желтым цветом, — с другой стороны. Неважно, что в молекуле возможно свободное вращение. Ни в одной из возможных конформаций плоскость, проходящая между диастереотопными атомами водорода через связывающий их атом углерода, не является плоскостью симметрии.

ABX-система

Более общим случаем является наличие у диастереотопной CH₂-группы соседних атомов водорода. В случае, когда такой соседний атом водорода один, мы получаем спектр ABX-системы. Изобразим схематично ожидаемый вид спектра (рис. 32.7). Начнем с изображения мультиплета диастереотопной CH₂-группы и синглета для соседнего протона, который мы обозначили X, поскольку он имеет сильно отличающийся химический сдвиг.

■ Относительно использования обозначений A, B, X и т. д. для описания взаимодействующих протонов см. т. 1, с. 377.

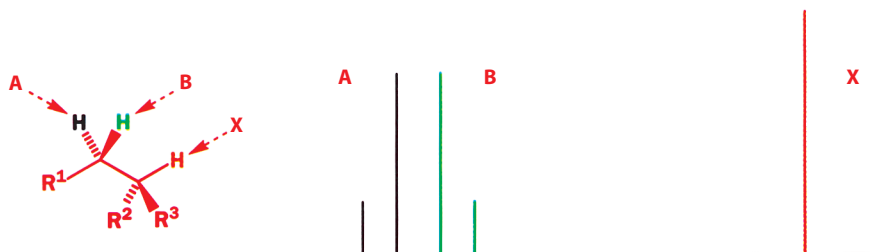
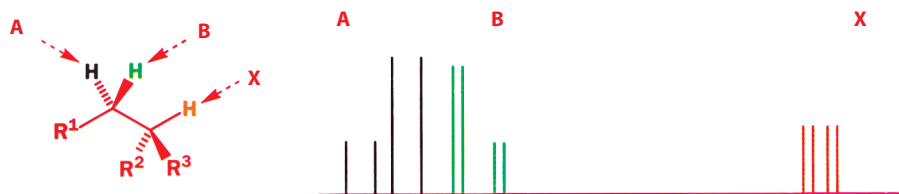


Рис. 32.7. Схематический спектр ЯМР ¹H системы ABX (без учета J_{AX} и J_{BX}).

Теперь мы должны ввести спин-спиновое взаимодействие между A и X и между B и X. Так как A и B различны, нет причин, чтобы J_{AX} и J_{BX} были одинаковы. Одна из них обычно больше другой, и обе обычно меньше, чем J_{AB} , так как J_{AX} и J_{BX} — вицинальные ³J-константы, тогда как J_{AB} — геминальная ²J-константа. Мы примем в данном примере, что $J_{AX} > J_{BX}$ (рис. 32.8).

Рис. 32.8. Спектр ЯМР ^1H системы АВХ.

Вы можете легко определить значения J_{AX} и J_{BX} по АВ-части сигнала, измерив расстояние (в Гц) между каждой парой линий. Если вы хотите определить их по сигналу X-части, помните, что это делается следующим образом (рис. 32.9).

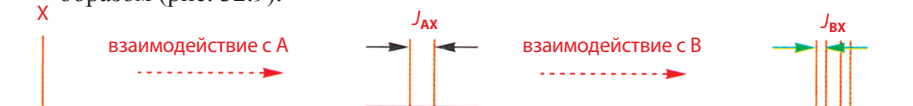
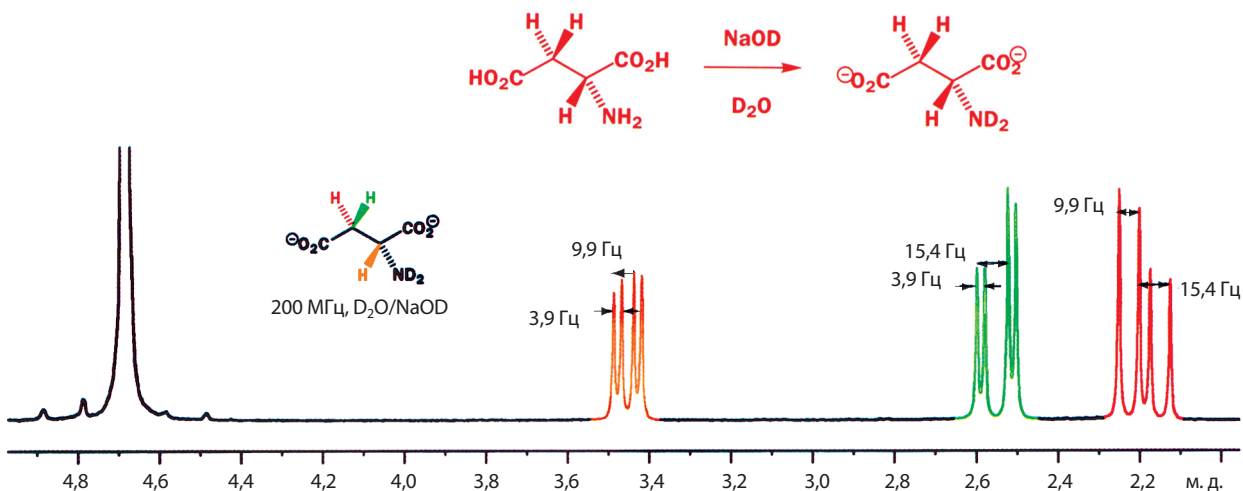


Рис. 32.9. Определение КССВ по X-части спектра.

В сигнале X большая константа J_{AX} определяется по расстоянию между линиями 1 и 3 или 2 и 4, а меньшая константа J_{BX} – по расстоянию между линиями 1 и 2 или 3 и 4. Обычно J_{AX} и J_{BX} получаются те же самые независимо от того, измеряете ли вы их в АВ- или X-части спектра.

При растворении аспарагиновой кислоты в D_2O в присутствии NaOD все OH- и NH_2 -протоны обмениваются на атомы дейтерия и не проявляются в спектре – молекула существует в виде дианиона.

Рис. 32.10. Спектр ЯМР ^1H аспарагинат-иона.

Спектр содержит красивые сигналы АВХ-системы. Показанный коричневым протон проявляется в виде дублета дублетов при 3.45 м.д., а протоны, показанные красным и зеленым, – в виде АВ-части спектра в области между 2 и 3 м. д. КССВ между красным и зеленым протоном имеет типичную величину 15 Гц.

Более сложные примеры

Во всех предыдущих примерах мы подчеркивали, что сигналы диастереотопных CH_2 -групп располагаются в спектре ЯМР ^1H отдельно друг от друга. Но это не обязательно так. Может оказаться, что разница в химических сдвигах равна нулю, и тогда мы будем наблюдать спектр A_2 -системы. Невозможно

предсказать, какие диастереотопные группы будут выглядеть в спектре ЯМР как АВ-система, а какие – как A_2 . Даже в составе одной и той же молекулы могут оказаться обе эти системы. В качестве примера рассмотрим соединение, приведенное на рис. 32.11. Показанный коричневым цветом протон, связанный спин-спиновым взаимодействием с четырьмя другими атомами водорода, дает в спектре очень сложный сигнал. Сигналы этих четырех протонов также имеют сложную форму, но спектр можно упростить облучением «коричневого» протона. В результате этого в спектре перестают проявляться КССВ с ним. Тогда можно ясно увидеть, что одна из CH_2 -групп выглядит как диастереотопная группа, тогда как другая – нет. Исходя из величин химических сдвигов, можно заключить, что CH_2Cl -группа дает сигнал A_2X -системы при 3,7 м.д., а CH_2 -группа цикла дает сигнал АВХ-системы.

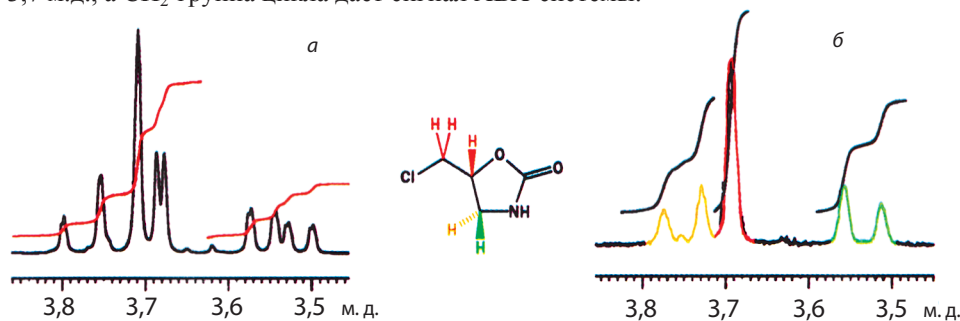
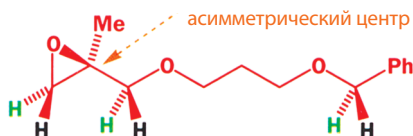


Рис. 32.11. Растянутый участок спектра ЯМР (200 МГц) (а) и тот же участок спектра при подавленном спин-спиновом взаимодействии с протоном, показанным коричневым цветом (б).

В качестве общего правила можно принять, что CH_2 -группа, расположенная близко к асимметрическому центру, проявляется в спектре как диастереотопная с большей вероятностью, чем CH_2 -группа, расположенная дальше от асимметрического центра. CH_2 -Группа на участке структуры с фиксированной конформацией более вероятно будет выглядеть в спектре как диастереотопная, чем находящаяся на нежесткой, свободно вращающейся части молекулы.

В приведенной ниже молекуле все три помеченные CH_2 -группы диастереотопны, но более вероятно, что та из них, которая находится по соседству с асимметрическим центром (неважно, в цикле или в открытой цепи), будет выглядеть в спектре ЯМР как АВ-система. Удаленная CH_2 -группа на конце цепи, скорее всего, будет выглядеть как A_2 -система, но быть уверенным в этом нельзя. Следует рассмотреть все возможные диастереотопные CH_2 -группы и интерпретировать АВХ- и АВ-системы в спектре ЯМР. Вы не должны также удивляться, если диастереотопная CH_2 -группа проявится в спектре ЯМР в виде A_2 - или A_2X -системы.

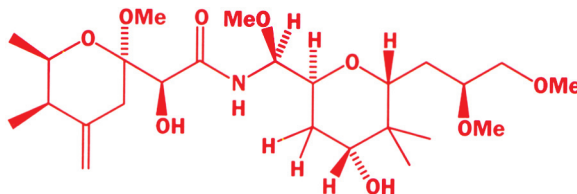


В качестве еще одного примера вернитесь к тиенамицину на с. 490. Сравните две группы OCH_2Ph : обе имеют диастереотопные CH_2 -протоны, но одна группа проявляется в спектре в виде синглета, а другая выглядит как АВ-система.

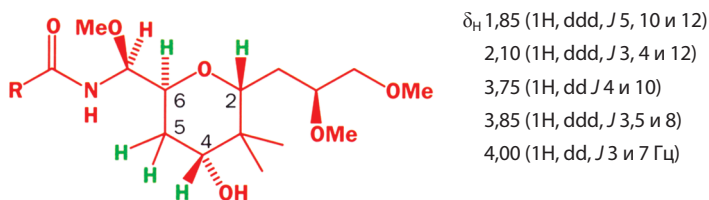
Геминальное спин-спиновое взаимодействие в шестичленных циклах

Когда в начале этой главы мы рассматривали спин-спиновое взаимодействие в циклах, мы не обсуждали геминальные константы и никогда не рассматривали CH_2 -группы в цикле. На практике же диастереотопные группы часто

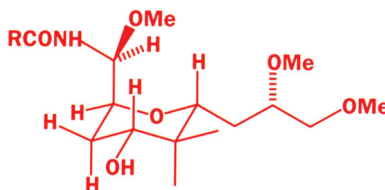
встречаются в составе шестичленных циклов. В качестве примера рассмотрим определение структуры более сложной молекулы. Это педерин – основное ядовитое вещество водяного жука *Paederus fuscipes*. Истинная структура этого соединения была точно определена лишь после нескольких неверных предположений.



Мы не будем обсуждать здесь полное определение структуры, а сконцентрируем внимание только на определении стереохимии цикла, изображенного на схеме справа. Вы видите, что в цикле имеется CH_2 -группа, и атомы водорода в ней, конечно, диастереотопны. При первоначальном определении структуры положение OH -группы в цикле было определено неверно, но тщательный анализ спектра ЯМР позволил определить его правильно, а также выяснить стереохимию. Пять (показанных зеленым цветом) протонов цикла давали в спектре следующие сигналы (левая часть молекулы для простоты не показана):



Три протона имеют химические сдвиги в области 3–4 м.д. Они, конечно, находятся при атомах углерода, присоединенных к кислородным атомам. Два других протона имеют сдвиг около 2 м. д. – это диастереотопная пара при C(5). КССВ, равная 12 Гц, которая проявляется в обоих этих сигналах, должна быть геминальной константой. Другая КССВ обнаружена также в сигналах при 3,75 и 3,85 м. д. Сигнал при 3,75 м. д. не имеет других КССВ, поэтому он должен относиться к протону при C(4). Для атома водорода при C(6) остается только сигнал при 3,85 м. д., который также имеет КССВ с атомом водорода боковой цепи. Константа спин-спинового взаимодействия, равная 10 Гц, – аксиально-аксиальная, поскольку другие возможные КССВ имеют намного меньшую величину. Таким образом, мы легко можем изобразить конформацию молекулы.



Наблюдается только одна аксиально-аксиальная константа, поэтому левая боковая цепь должна занимать аксиальное положение. Это может быть несколько неожиданным, поскольку эта боковая цепь большая и разветвленная.

Но молекула не имеет выбора: одна из двух боковых цепей обязательно должна располагаться аксиально.

Удивительный продукт реакции

В гл. 26 упоминалось, что хлорид натрия может быть удивительно мощным реагентом. Он отщепляет сложноэфирную группу от производных малонового эфира, подобных приведенному ниже.



Однако при использовании этой реакции для декарбоксилирования малонатов показанный продукт отщепления группы CO_2Me оказывается не единственным. Помимо ожидаемого продукта (который известен и может быть получен другим способом), образуется соединение с намного более сложным спектром ЯМР. Подробные спектральные данные для обоих соединений приведены в табл. 32.4.

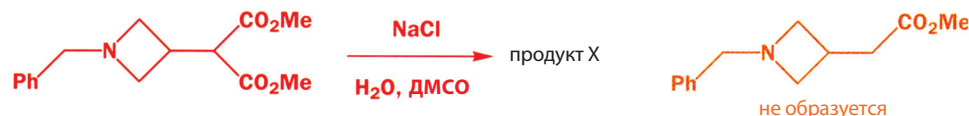
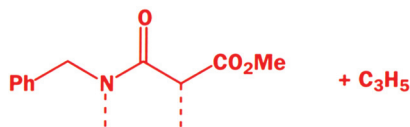


Таблица. 32.4. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C продукта X.

Продукт X $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	Продукт X $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	Продукт X $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$
δ_{H} 7,35–7,25 (3H, m)	δ_{C} 169,1	δ_{H} 7,2–7,4 (5H, m, Ph)
7,2 (2H, d, J 7)	169,0	3,65 (3H, s, OMe)
4,45 (1H, d, J 14)	136,2	3,45 (2H, t, J 7)
4,3 (1H, d, J 14)	128,6	2,95–2,85 (2H, m)
3,8 (3H, s, OMe)	128,1	2,85–2,75 (1H, m)
3,45 (1H, dd, J 7 и 10)	127,6	2,6 (2H, t, J 7)
3,1 (1H, d, J 10)	52,4	
2,35–2,25 (1H, m)	46,45	
1,9 (1H, dd, J 5 и 10)	46,4	
1,1 (1H, t, J 5)	31,5	
	22,8	
	20,7	

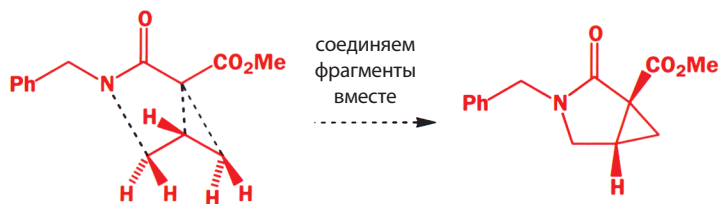
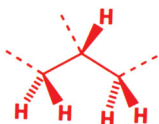
Неизвестный продукт является продуктом отщепления MeOH , но сохраняет обе карбонильные группы (δ_{C} 169,1 и 169,0 м. д. – типичные значения для производных кислот). В его спектре ЯМР ^1H присутствуют сигналы групп Ph и OMe. Другой замечательной особенностью спектра ЯМР является наличие большого числа КССВ. Это выглядит так, как будто все атомы водорода магнитно неэквивалентны. Кроме того, мы можем заметить одну диастереотопную CH_2 -группу, дающую сигналы при 4.45 и 4,3 м. д. с $^2J = 14$ Гц. Это «нормальная» величина, и эти сигналы могли бы соответствовать группе

NCH_2Ph . Но обратите внимание на величину химического сдвига! Чтобы протоны имели такой большой химический сдвиг, атом азота должен быть частью амидной группы. Такое предположение может также объяснить наличие двух функциональных групп производных карбоновых кислот ($\text{C}=\text{O}$) в спектре ЯМР ^{13}C . Исходя из сказанного выше, мы можем изобразить часть структуры следующим образом:



Нам еще осталось включить в эту структуру фрагмент C_3H_5 , причем он должен быть присоединен к уже найденному структурному фрагменту в положениях, показанных на схеме пунктирными линиями. Единственная приемлемая интерпретация спектра ЯМР – две диастереотопные CH_2 -группы, одна с $^2J = 10$ и другая с $^2J = 5$ Гц, связанные СН-группой.

Если это так, почему величина 3J уменьшается от 14 до 10 и даже до 5 Гц? Причиной этого не может быть электроотрицательный элемент, так как молекула содержит только один атом азота. Но это может быть малый цикл. Если мы просто соединим два этих фрагмента вместе несколько неожиданным способом (пунктирные линии), то получим правильную структуру.

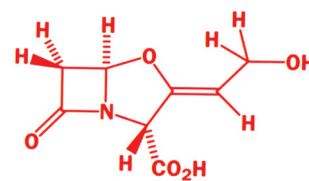
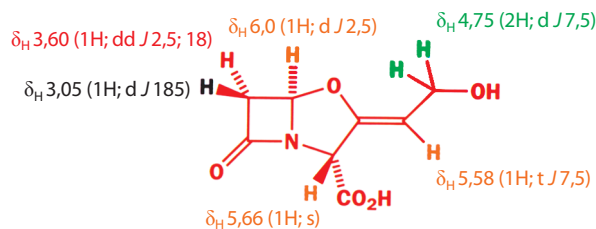


В этом случае для определения стереохимии не нужно рассматривать геминальное спин-спиновое взаимодействие. Трех- и пятичленные циклы могут быть соединены только *цис*-образом (попробуйте сделать модель *транс*-соединения!). Но величины геминальных КССВ помогают определить структуру.

Здесь мы должны прервать обсуждение, потому что мы сделали все, что хотели: попытались рассмотреть структуру, не обсуждая, по какому механизму могла протекать реакция. Мы просто использовали метод ЯМР для явного и однозначного установления фрагментов структуры, которые затем соединили вместе логическим путем. Рассмотрение возможных механизмов могло бы помочь в структурном определении, но в некоторых случаях оно вызывает только затруднения, поскольку если продукт является неожиданным, то и механизм его образования также должен быть неожиданным.

В качестве одного из примеров возьмем четырехчленный цикл – вернемся к β -лактамам. Серьезной проблемой при применении β -лактамных антибиотиков является то, что бактерии быстро становятся устойчивыми к ним в результате эволюционирования ферментов, называемых β -лактамазами и разрывающих четырехчленный цикл. В 1984 г. группа ученых из компании Beechams сообщила о важном открытии очень простых ингибиторов этих ферментов на основе молекулы, называемой клавулановой кислотой. Это также β -лактамы, но намного более простой, чем пенициллин, о котором шла речь ранее.

Для определения структуры были использованы обычные спектроскопические методы, а также рентгеноструктурный анализ, но в данный момент нас интересует спектр ЯМР ^1H . Спектр приведен ниже вместе со сделанным отнесением.

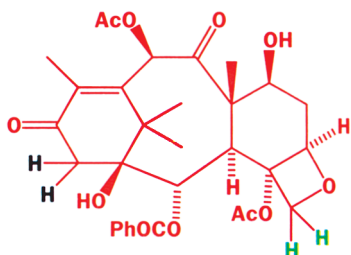


клавулановая кислота

Отметим сразу очень большую величину геминальной КССВ между протонами, показанными на рисунке красным и черным цветами (большую, чем во всех предыдущих примерах) и тот факт, что «зеленые» атомы водорода, будучи в действительности диастереотопными, дают сигнал с одним и тем же химическим сдвигом. *цис*-КССВ в четырехчленном цикле, как и ожидалось, больше (2,5 Гц), чем *транс*-КССВ (0 Гц).

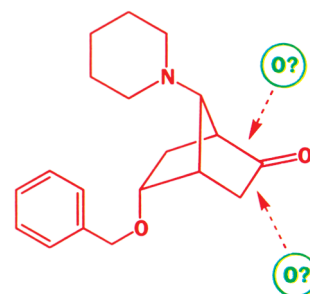
Вклад π -связей в геминальное спин-спиновое взаимодействие

В начале данной главы мы приводили формулу таксола. Это молекула слишком сложна для подробного анализа, но хотелось бы обсудить геминальные константы в важных близких по структуре соединениях. Здесь приведены детали структурного определения.

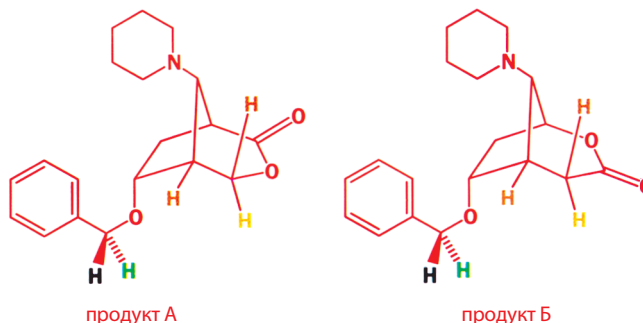


КССВ между атомами водорода, показанными черным цветом, составляет 20 Гц, тогда как между атомами водорода, показанными зеленым цветом, – 6 Гц. Это, пожалуй, крайние возможные значения, так как «зеленые» H находятся в четырехчленном цикле и по соседству с электроотрицательным атомом, и поэтому можно ожидать малого значения КССВ, а «черные» H находятся в шестичленном цикле и не имеют по соседству электроотрицательных атомов. Тем не менее 20 Гц – это очень большая величина КССВ. Причина состоит в наличии соседней π -связи. Если CH_2 -группа находится по соседству с двойной связью, ароматическим циклом, $\text{C}=\text{O}$ -группой, CN -группой или другой функциональной группой с π -связью, она имеет очень большую величину геминальной константы спин-спинового взаимодействия. Этот эффект совершенно очевиден как для таксола, так и для клавулановой кислоты.

Окисление бициклического аминокетона, показанного на полях, демонстрирует, как полезен может быть этот эффект. Это окисление – перегруппировка Байера–Виллигера, с которой вы познакомитесь в гл. 37 (т. 3). Механизм в данный момент неважен. Все, что вам необходимо знать, это то, что происходит внедрение атома кислорода с одной или с другой стороны кетонной группы $\text{C}=\text{O}$. Вопрос состоит в том, с какой стороны?



В действительности были выделены оба лактона, и проблема состояла в том, чтобы определить, кто есть кто? В спектрах ЯМР обоих изомеров имелись сигналы при 4,6–4,7 м. д., относящиеся к АВ-системе диастереотопных CH_2 -групп, изолированных от остальной части молекулы, с $^2J = 11,8$ Гц. Ясно, что это атомы водорода бензильной группы, показанные черным и зеленым цветом. КССВ уменьшается из-за соседства с атомом кислорода и увеличивается из-за вклада фенильной π -системы, так что в результате имеет среднее значение.



В спектре ЯМР обоих лактонов также ясно видны сигналы АВХ-системы, соответствующие протонам, показанным желтым, коричневым и оранжевым цветами. В одном соединении $^2J = 10,8$ Гц, а в другом $^2J = 18,7$ Гц. Меньшая величина 2J может быть обусловлено наличием соседнего атома кислорода, и тогда это должно быть соединение А. Большая величина 2J может определяться вкладом π -системы карбонильной группы, и тогда это должно быть соединение Б.

• Величина констант спин-спинового взаимодействия 2J и 3J

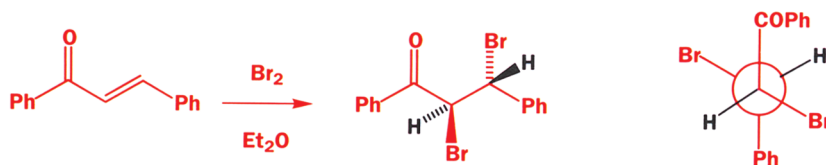
Мы рассмотрели все важные факторы, влияющие на величину КССВ, а именно:

- диэдральный угол: 3J наибольшая при 180° или 0° ; а около 90° равна ~ 0 Гц;
- размер цикла, который ведет к «разворачиванию» связей и уменьшению 2J и 3J в малых циклах;
- электроотрицательные атомы, которые уменьшают 2J и 3J между протонами;
- π -системы, которые увеличивают 2J между протонами.

■ Стереоселективность электрофильного присоединения к двойным связям мы рассматривали в гл. 20.

Ядерный эффект Оверхаузера

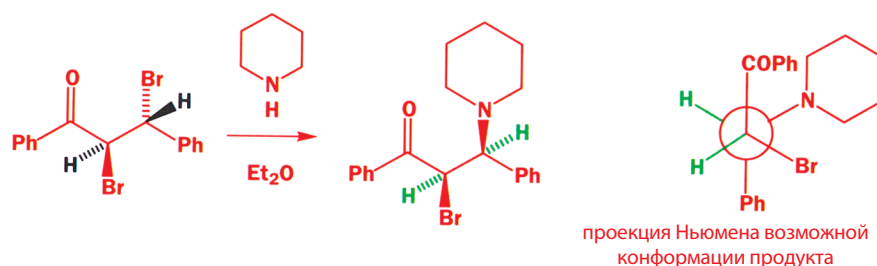
Иногда даже КССВ не помогают в определении стереохимии. Рассмотрим простую последовательность реакций. Бромирование алкена дает ожидаемый продукт *транс*-присоединения в виде единственного диастереомера дибромид.



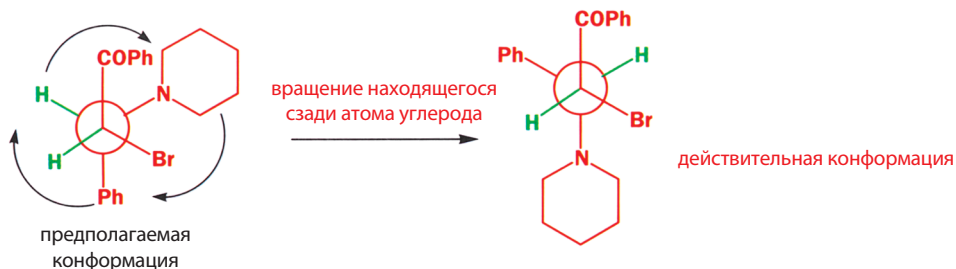
проекция Ньюмена продукта

Вицинальная (3J) КССВ между двумя показанными черным цветом протонами равна 11 Гц. Это достаточно много. Такая большая величина КССВ может быть объяснена преимущественным существованием конформации, показанной на проекции Ньюмена, с двумя большими группами (PhCO и Ph), максимально удаленными друг от друга, двумя группами среднего размера (Br), наиболее удаленными друг от друга, и двумя атомами водорода, показанных черным цветом, на оставшихся местах. Диэдральный угол между «черными» атомами водорода равен тогда 180° (они антиперипланарны), и такая большая величина J объяснима.

Но посмотрите теперь, что происходит, когда мы вводим этот дибромид в реакцию с пиперидином. Образуется единственный диастереомер амина. Это служит хорошим доказательством того, что он имеет конфигурацию, противоположную конфигурации дибромиды. Другими словами, замещение Br на N должно протекать с инверсией.

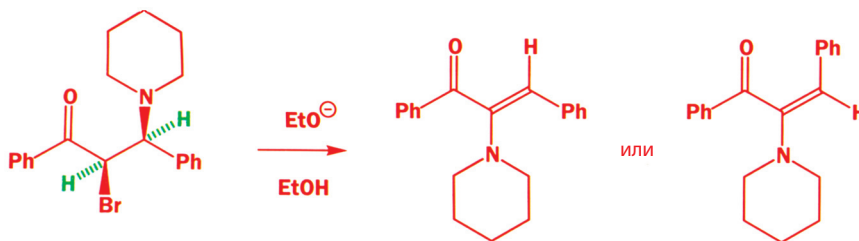


Можно ожидать, что конформация останется такой же, как в дибромиде, и что (поскольку произошла инверсия) два показанных зеленым цветом атома водорода теперь должны располагаться в *gauche*-положении, а не антиперипланарно. При этом диэдральный угол между протонами равен 60° , и КССВ должна быть намного меньше. Но это не так. КССВ между «зелеными» протонами в точности такая же (11 Гц), как и КССВ между «черными» H в исходном соединении. Почему? Новый заместитель (пиперидин) очень большой, намного больше, чем Br, и, вероятно, он больше в трех измерениях, чем плоская группа Ph. Конформация изменяется (все что необходимо сделать – это провести вращение вокруг связи на 120°), и диэдральный угол между двумя показанными зеленым цветом атомами водорода также имеет величину около 180° .



Более сложная ситуация возникает, когда мы обрабатываем этот продукт основанием. Образуется необычный продукт элиминирования, в котором аминогруппа перемещается в соседнее с кетогруппой положение. Реакция интересна сама по себе, и одна из задач в конце этой главы – предложить ее механизм. Дополнительный интерес вызывает то, что продукт образуется в виде единственного геометрического изомера, *E* или *Z*. Но какого именно?

На одном из концов двойной связи имеется атом водорода, но других атомов водорода при двойной связи нет, так что мы не можем использовать для определения $^3J_{\text{KCCB}}$ (такие константы в этом случае вообще отсутствуют).



Нам необходим метод, который позволил бы определить, какие группы находятся на близком расстоянии одна от другой в пространстве (хотя не обязательно разделены небольшим числом связей), даже если между этими группами нет КССВ, способных помочь в определении структуры. Это позволяет сделать эффект ЯМР, называемый **ядерным эффектом Оверхаузера**.

Подробное рассмотрение природы ядерного эффекта Оверхаузера лежит за рамками данной книги, и мы дадим лишь общее представление о том, на чем основан этот эффект. Как вы узнали в гл. 11 (т. 1), для получения спектра ЯМР ^1H импульс радиочастотного электромагнитного излучения возбуждает спины протонов в молекуле в более высокое энергетическое состояние. Сигнал, который мы наблюдаем, возникает из-за возвращения спинов к их первоначальному состоянию. В гл. 11 было достаточно знать, что переход в основное энергетическое состояние происходит самопроизвольно, подобно тому как шарики падают с крутого обрыва. На самом деле это не так: что-то должно «помочь» протонам вернуться в первоначальное состояние (такой процесс называется релаксацией). И этим «чем-то» являются другие близкие магнитно активные ядра, обычно другие протоны. Заметьте, *близкие* означает близкие в пространстве, а не связанные соседними связями. В случае протонов релаксация происходит быстро, и число близко расположенных протонов не влияет на интенсивность сигнала ЯМР.

Мы установили, что, хотя интенсивность пика не зависит от числа близких протонов, используя методы, описание которых лежит за пределами книги, можно сделать интенсивность сигналов в некоторой степени зависящей от находящихся в пространственной близости протонов. Идея заключается в том, что протоны (или группы идентичных протонов) облучаются селективно (другими словами, они возбуждаются в высокоэнергетическое состояние посредством узкого импульса излучения, а не широким импульсом, как в обычном эксперименте ЯМР). В таких экспериментальных условиях протоны, которые «помогают» релаксировать облучаемому протону, дают в спектре сигналы с увеличенной (на несколько процентов) интенсивностью. Это эффект известен как ядерный эффект Оверхаузера или увеличение интенсивности пика в эксперименте по ядерному эффекту Оверхаузера (сокращенно ЯЭО)¹⁾.

На этой стадии вам необходимо представлять только то, что облучаемый протон в эксперименте по ЯЭО дает возможность определить другие протоны, которые близко расположены к нему в пространстве. Наличия спин-спиновых взаимодействия между этими протонами не требуется, и ЯЭО не является

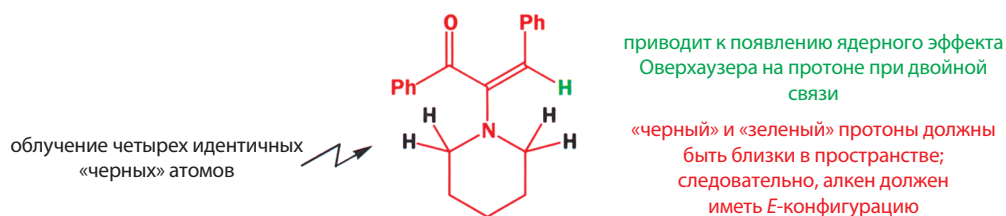
► Почему нельзя интегрировать спектры ЯМР ^{13}C ?

Причиной того, почему мы не можем интегрировать сигналы ЯМР ^{13}C , в действительности является релаксация. Релаксация ядер ^{13}C происходит медленно, но ускоряется с увеличением числа соседних протонов. По этой причине мы часто видим сигнал CH_3 -группы намного более интенсивным, чем другие сигналы в спектре ЯМР ^{13}C , а четвертичные атомы углерода, не имеющие присоединенных к ним протонов, дают очень слабые сигналы. Четвертичные углеродные атомы релаксируют крайне медленно, и поэтому мы не можем детектировать для них интенсивный пик. Увеличение времени релаксации всех атомов ^{13}C между импульсами позволяет получить сигналы более пропорциональной величины, но требует очень большого времени регистрации спектра ЯМР.

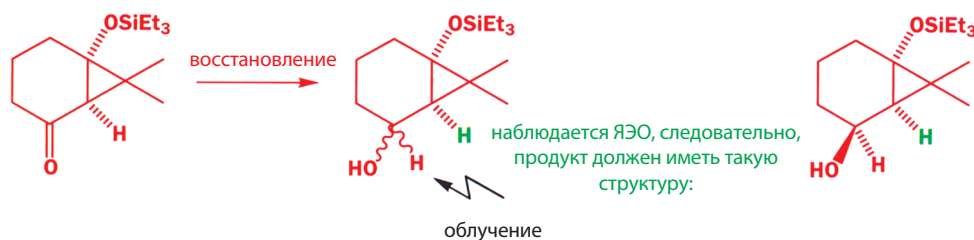
¹⁾ NOE – в англоязычной литературе. – Прим. перев.

эффектом, передающимся по связям. Эффект очень быстро уменьшается с увеличением расстояния между протонами. Увеличение интенсивности сигнала в спектре при наличии ЯЭО пропорционально $1/r^6$ (где r – расстояние между протонами), так что удаление двух протонов на расстояние в два раза большее приводит к уменьшению ЯЭО в 64 раза. Спектр ЯЭО обычно представляется в виде разностного спектра: усиленный спектр минус неусиленный, так что сразу можно отметить те сигналы, которые изменяют свою интенсивность.

Применение ЯЭО в рассматриваемой задаче решает проблему. Если облучать протон, соседний с атомом азота в пиперидиновом цикле, интенсивность сигнала протона при двойной связи увеличивается. Следовательно, эти две группы протонов сближены в пространстве. Отсюда можно сделать вывод, что соединение является *E*-алкеном.

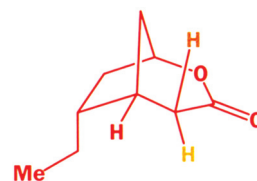


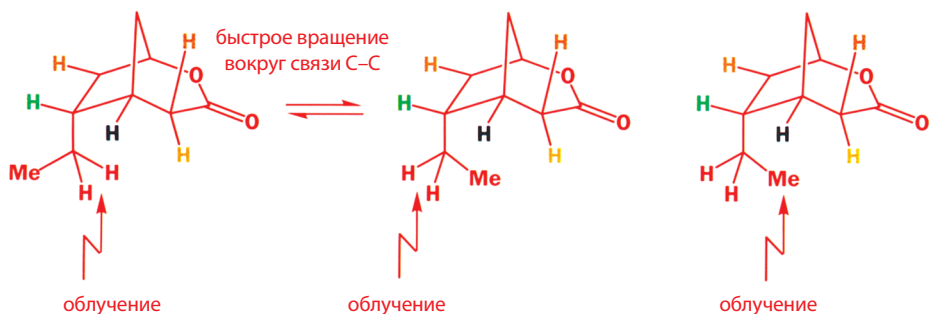
Данные эксперимента по ЯЭО также дают великолепную дополнительную информацию (помимо КССВ) для определения трехмерной стереохимии. Восстановление этого бициклического кетона объемистым гидридным восстановителем приводит к образованию единственного диастереомера спирта, но какого именно? Облучение протона, соседнего с ОН-группой, приводит к ЯЭО на показанном зеленым цветом протоне.



Это означает, что два протона находятся с одной стороны молекулы и что восстановление протекает путем присоединения гидрид-иона со стороны кетогруппы, противоположной двум метильным группам трехчленного цикла.

В качестве более сложного примера вернемся к лактону (показан на полях), полученному окислением бициклического кетона, похожего на тот, который упоминался на с. 507. Когда это соединение было получено, возникли два вопроса. Какова стереохимия этильной группы и какой из сигналов в спектре ЯМР к какому атому водорода относится? Кроме того, возможно ли различить сигналы диастереотопных атомов водорода, показанных коричневым и желтым цветами? Были проведены три эксперимента, результаты которых суммированы на схеме. Сначала облучали CH_2 - и затем CH_3 -протоны этильной группы и наблюдали изменение интенсивности сигналов других протонов в спектре, а затем был облучен протон, показанный зеленым цветом.





В первом эксперименте наблюдалось увеличение интенсивности сигналов протонов, показанных черным, желтым и зеленым цветами. Этильная группа способна к быстрому (в шкале времени ЯМР) вращению, так что все изменения интенсивностей могут быть объяснены при рассмотрении первых двух конформаций. Особенно важно наличие эффекта ЯЭО на «желтом» H и его отсутствие на «коричневом» H. Облучение метильной группы приводит к увеличению интенсивности сигнала «желтого» протона, но не «коричневого». Ясно, что этильная группа находится в показанном на рисунке положении.

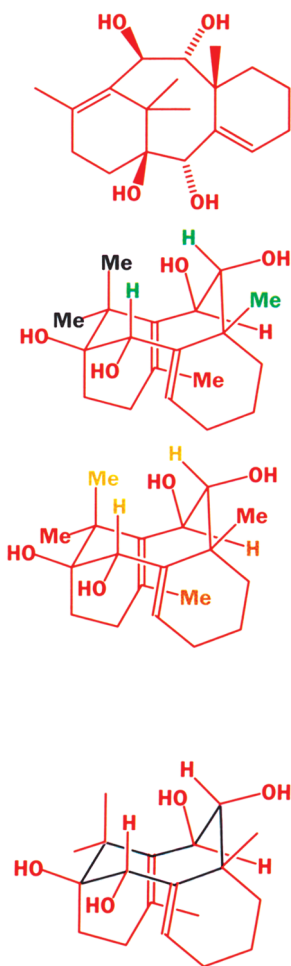
Облучение протона, показанного зеленым цветом, стереохимия которого пока не ясна, приводит к увеличению интенсивности сигнала протона, показанного оранжевым цветом, и позволяет определить его химический сдвиг. Этого нельзя было сделать другим способом, поскольку он был «затерян» среди множества сигналов других СН-протонов циклов.

В конце данной главы еще раз вернемся к структуре таксола. Трициклическое соединение, показанное здесь, было получено в 1996 г. в качестве интермедиата синтеза таксола. Стереохимия и конформация молекулы были определены серией экспериментов по ядерному эффекту Оверхаузера.

Всего было проведено четыре эксперимента по ЯЭО. Результаты двух из них суммированы на схеме на полях. Облучение метильных групп позволило установить, что две из них, показанные черным цветом, находятся при одном и том же атоме углерода. Далее облучение оставшейся метильной группы при насыщенном углеродном атоме показало ее пространственную близость к показанным зеленым цветом атомам водорода и позволило определить стереохимию трех асимметрических центров.

Последующее облучение «коричневой» метильной группы при двойной связи показало, что она сближена с «коричневым» водородом, и дало стереохимию еще одного центра. В заключение облучение одной из двух метильных групп фрагмента CMe_2 (желтого цвета) показало, что она близка к двум «зеленым» атомам водорода, и все эти три группы собраны в центре молекулы. Здесь важно изобразить конформацию молекулы, так как три последние группы не выглядят очень близкими на приведенном выше плоском изображении.

Эти эксперименты не только показали стереохимию всех асимметрических центров, но также позволили определить конформацию центрального восьмичленного цикла. Этот цикл выделен черным цветом на приведенной на полях схеме. Он содержит два креслообразных фрагмента. Не так-то просто определить такую конформацию без данных рентгеноструктурного анализа, к тому же результаты эксперимента по ЯЭО показывают нам не конформацию молекулы в кристалле, а более важную конформацию в растворе. Одновременный анализ КССВ и результатов ЯЭО является мощным методом установления структуры.



Заключение

На основании материала этой главы вы должны сделать вывод, что, хотя «конечной инстанцией» при определении конфигурации молекулы является метод РСА, метод ЯМР также является очень мощным инструментом структурного определения. Анализ констант спин-спинового взаимодействия и ядерный эффект Оверхаузера позволяют

- определить конфигурацию, даже в случае некристаллических соединений,
- определить конформацию в растворе.

При изучении гл. 33 и 34, в которых описываются методы стереоселективного получения молекул, следует помнить, что многие стереохимические проблемы можно разрешить с использованием методов, описанных в данной главе.

Задачи

Все сдвиги в спектрах ЯМР приведены в м. д.; все константы спин-спинового взаимодействия приведены в герцах (Гц). Используются обычные сокращения: d – дублет, t – триплет, q – квартет, m – мультиплет, s – синглет.

1. Рассмотрите сначала легкую задачу. Тихоокеанские губки содержат в своем составе (в количестве примерно 2,8 % от массы сухого вещества) масло со сладким запахом, имеющее приведенные ниже спектроскопические характеристики. Какова структура и стереохимия этого соединения?

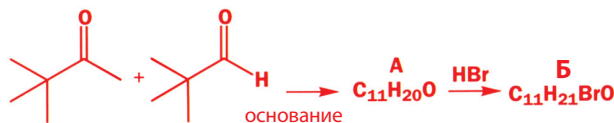
Масс-спектр дает формулу $C_9H_{18}O$.

ИК: 1680 и 1635 cm^{-1} .

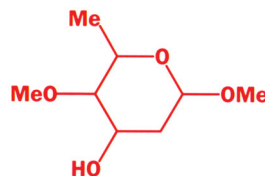
δ_H 0,90 (6H, d, J 7), 1,00 (3H, t, J 7), 1,77 (1H, m), 2,09 (2H, t, J 7), 2,49 (2H, q, J 7), 5,99 (1H, d, J 16), и 6,71 (1H, dt, J 16, 7)

δ_C 8,15 (q), 22,5 (два q), 28,3 (d), 33,1 (t), 42,0 (t), 131,8 (d), 144,9 (d), и 191,6 (s).

2. Реакция между приведенными ниже альдегидом и кетоном в присутствии основания дает соединение А со следующим спектром ЯМР 1H : δ 1,10 (9H, s), 1,17 (9H, s), 6,4 (1H, d, J 15) и 7,0 (1H, d, J 15). Какова структура соединения А? (Не забудьте про стереохимию!) Когда это соединение реагирует с HBr, образуется соединение Б со следующим спектром ЯМР: δ 1,08 (9H, s), 1,13 (9H, s), 2,71 (1H, dd, J 1,9 и 17,7), 3,25 (dd, J 10,0 и 17,7) и 4,38 (1H, dd, J 1,9 и 10,0). Предложите его строение, сделайте отнесение спектра и приведите механизм образования соединения Б.

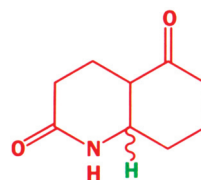


3. Один из углеводных компонентов антибиотика киджанимицина имеет строение и спектр ЯМР, показанные ниже. Какова его стереохимия? Протоны, к которым относятся сигналы, отмеченные *, обмениваются с D_2O .

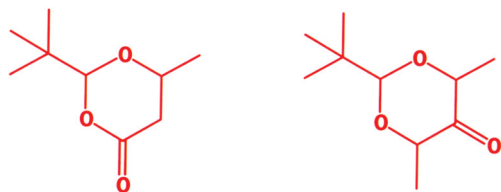


δ_H 1,33 (3H, d, J 6), 1,61* (1H, ушир. s), 1,87 (1H, ddd, J 14,3 и 3,5), 2,21 (1H, ddd, J 14, 3 и 1,5), 2,87 (1H, dd, J 10 и 3), 3,40 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,99 (1H, dq, J 10 и 6), 4,24 (1H, ddd, J 3, 3 и 3,5) и 4,79 (1H, dd, J 3,5 и 1,5).

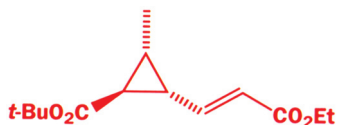
4. Были получены два диастереомера приведенного циклического кетолактама. Их спектры ЯМР содержат много перекрывающихся сигналов, но сигнал протона, обозначенного зеленым цветом, наблюдается отдельно. В изомере А он находится при 4,12 (1H, q, J 3,5), а в изомере Б при 3,30 (1H, dt, J 4,11 и 11). Какова стереохимия каждого изомера?



5. Как определить стереохимию следующих двух соединений?

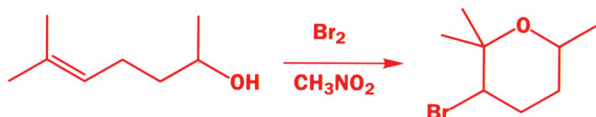


6. Структура и стереохимия противогрибкового антибиотика амбрутицина была частично определена на основании спектра ЯМР следующего простого циклопропана. Интерпретируйте спектр ЯМР и объясните, что является доказательством стереохимии.

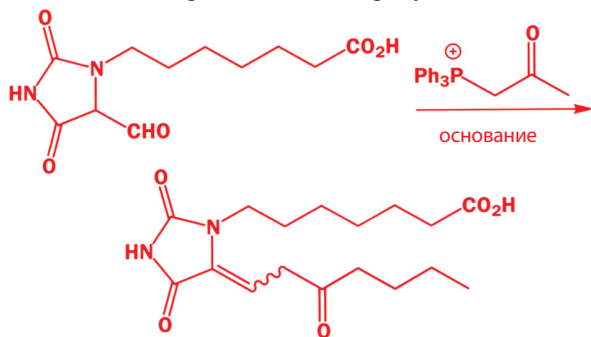


δ_{H} 1,21 (3H, d, J 7), 1,29 (3H, t, J 9), 1,60 (1H, t, J 6), 1,77 (1H, ddq, J 6, 13 и 7), 2,16 (1H, dt, J 6 и 13), 4,18 (2H, q, J 9), 6,05 (1H, d, J 20) и 6,62 (1H, dd, J 13 и 20).

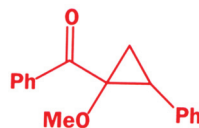
7. В гл. 20 мы решали задачу, в которой спрашивалось, какова стереохимия данного продукта. Теперь мы приводим его спектр ЯМР и вы должны ответить на вопрос: каким образом была определена стереохимия продукта? Вам необходимы только некоторые данные спектра ЯМР, а именно: δ_{H} 3,9 (1H, ddq, J 12, 4 и 7) и 4,3 (1H, dd, J 11 и 3).



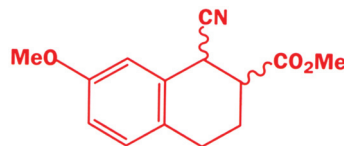
8. Структура продукта реакции Виттига, использовавшегося как модель простагландина, была установлена обычными методами, за исключением геометрии двойной связи. Облучение сигнала при 3,54 (2H, t, J 7,5) приводит к увеличению интенсивности другого сигнала при 5,72 (1H, t, J 7,1), но не сигнала при 3,93 (2H, d, J 7,1). Какова стереохимия двойной связи? Как образовался этот продукт?



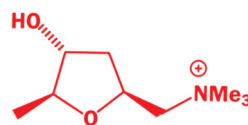
9. Как определить стереохимию этого циклопропана? Приведен спектр ЯМР трех протонов цикла: δ_{H} 1,64 (1H, dd, J 6 и 8), 2,07 (1H, dd, J 6 и 10) и 2,89 (1H, dd, J 10 и 8).



10. Химическая реакция приводит к образованию двух диастереомеров продукта реакции. Изомер А имеет δ_{H} 3,08 (1H, dt, J 4,9 и 9) и 4,32 (1H, d, J 9), а изомер Б – δ_{H} 4,27 (1H, d, J 4). Сигнал второго его протона перекрывается с другими сигналами. Изомер Б превращается в изомер А под действием основания. Какова стереохимия А и Б?

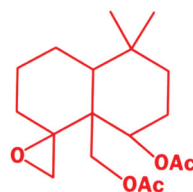


11. Мускарин, действующее вещество яда ядовитых грибов, имеет следующую структуру и спектр ЯМР. Проведите отнесение спектра. Видите ли вы доказательства стереохимии? Протоны, к которым относятся сигналы, отмеченные *, обмениваются с D_2O .



δ_{H} 1,16 (3H, d, J 6,5), 1,86 (1H, ddd, J 12,5; 9,5 и 5,5), 2,02 (1H, ddd, J 12,5; 2,0 и 6,0), 3,36 (9H, s), 3,54 (1H, dd, J 13 и 9,0), 3,74 (1H, dd, J 13 и 1,0), 3,92 (1H, dq, J 2,5 и 6,5), 4,03 (1H, m), 4,30* (1H, d, J 3,5) и 4,68 (1H, m).

12. Вещество, отпугивающее насекомых от пищевых продуктов и предотвращающее поедание ими сельскохозяйственных культур, имеет структуру, показанную ниже. Приведены также некоторые из сигналов в спектре ЯМР, не перекрывающиеся с другими сигналами. Учитывая, что КССВ в спектре ЯМР явно бесполезны для определения стереохимии, как бы вы ее устанавливали?



δ_{H} 2,22 (1H, d, J 4), 2,99 (1H, dd, J 4 и 2,4), 4,36 (1H, d, J 12,3), 4,70 (1H, dd, J 4,7 и 11,7), 4,88 (1H, d, J 12,3).

13. Семена коста-риканского растения *Ateleia herbert smithii* содержат две токсичные аминокислоты (их ИК-спектры подобны ИК-спектрам других аминокислот), что обуславливает их защиту от насекомых, поедающих семена (за исключением долгоносика). Ни одно из соединений не является хиральным. Какова структура этих соединений? Их можно легко разделить, поскольку одно (А) растворимо в водном растворе основания, а другое (Б) – нет.

А (по данным масс-спектра имеет брутто-формулу $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_4$): δ_{C} 34,0 (d), 40,0 (t), 56,2 (s), 184,8 (s) и 186,0 (s). Его спектр ЯМР ^1H содержит сигналы трех обменивающихся протонов при атоме азота и одного при атоме углерода и два сложных мультиплета при 2,68 (4H, A_2B_2 -часть $\text{A}_2\text{B}_2\text{X}$ -системы) и 3,37 (X-часть $\text{A}_2\text{B}_2\text{X}$ -системы) с J_{AB} 9,5, J_{AX} 9,1 и маленькой J_{BX} .

Б (по данным масс-спектра имеет брутто-формулу $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2$): δ_{C} 38,0 (d), 41,3 (t), 50,4 (t), 75,2 (s) и 173,0 (s). Его спектр ЯМР ^1H содержит сигналы двух обменивающихся протонов при атоме азота

и сигналы при 1,17 (2H, ddd, J 2,3; 6,2 и 9,5), 2,31 (2H, ушир. m), 2,90 (1H, ушир. t, J 3,2) и 3,40 (2H, ушир. s).

Поскольку в спектре не видны многие КССВ, так как они малы, был проведен эксперимент по двойному резонансу. Облучение сигнала при 3,4 м. д. упрощает сигнал при 2,3 до (2H, ddd, J 5,8; 3,2 и 2,3), сужает каждую линию ddd при 1,17 и линии триплета при 2,9.

Облучение сигнала при 2,9 сужает сигналы при 1,17 и 2,9 и превращает сигнал при 2,31 в уширенный дублет, J около 6. Облучение сигнала при 2,31 слабо сужает сигнал при 3,4, и упрощает сигналы при 2,9 и 1,17 до уширенных синглетов. Облучение сигнала при 1,17 слабо сужает сигнал при 3,4, превращая его в уширенный дублет, J около 1,0, превращает сигнал при 2,9 в триплет и делает более острыми пики сигнала при 2,31, но это облучение имеет наименьший эффект.

Это довольно трудная задача, но молекулы невелики (C_6), не содержат метильных групп и имеют некоторую симметрию, так что вы можете попробовать изобразить эти структуры.

**Возвращаясь
к прочитанному**

- Стереохимия (гл. 16)
- Конформационный анализ (гл. 18)
- Определение стереохимии спектроскопическими методами (гл. 32)

Обсуждаемые проблемы

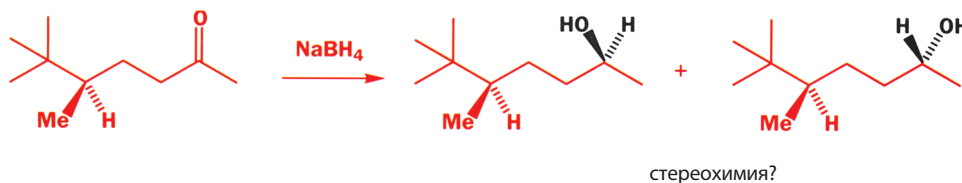
- Стереоселективность реакций в циклических системах
- Атака уплощенных четырех- и пятичленных циклов в *анти*-положение к большим заместителям
- Атака уплощенных шестичленных циклов в аксиальном направлении
- Атака бициклических структур с внешней стороны
- Связывание нуклеофила и электрофила в составе одной молекулы, приводящее к однозначному стереохимическому результату
- Обращение нормального стереохимического направления реакции в результате образования водородной связи

Заглядывая в перед

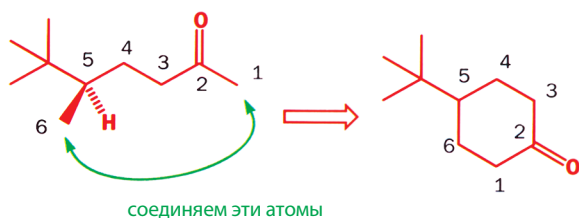
- Диастереоселективность (гл. 34)
- Асимметрический синтез (гл. 45)
- Органический синтез (гл. 53)
- Перициклические реакции (гл. 35 и 36)

Введение

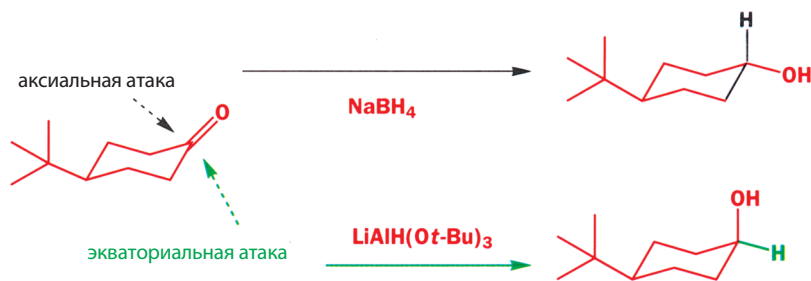
Эта глава посвящена циклам и их стереохимии. Стереохимию проще всего понять на примере циклических соединений, поэтому данная тема выделена в отдельный раздел. Но в этой главе имеется и нечто более фундаментальное. В случае циклических соединений стереохимические различия проявляются ярче всего. Предположим, что вы восстанавливаете следующий кетон в один из соответствующих спиртов.



В этом случае у вас очень мало шансов как-нибудь повлиять на стереохимию нового асимметрического центра (показанную черным цветом). Можно ожидать, что получится смесь двух диастереомеров в соотношении, более или менее близком к 50 : 50. Однако, если вы замкнете эту углеродную цепь в цикл, ситуация кардинально изменится. (Это, конечно, не реальная химическая реакция, а только логическая операция!)



Циклический кетон имеет фиксированную конформацию, поскольку *трет*-бутильная группа должна занимать экваториальное положение. Можно провести его реакцию таким образом, чтобы получить спирт, содержащий гидроксильную группу почти исключительно либо в аксиальном, либо в экваториальном положении, как мы объясняли в гл. 18. Объемистые реагенты предпочитают атаковать циклическую молекулу экваториально, а при использовании реагентов небольшого объема в экваториальном положении оказывается возникающая ОН-группа. Это стереоселективная реакция. Кроме того, поскольку два ее различных направления приводят к диастереомерам, мы можем также назвать ее диастереоселективной.



Если вы не очень хорошо помните приводившееся в гл. 18 обсуждение аксиальной и экваториальной атаки на циклогексаноны, то вам необходимо перечитать этот раздел. Многие использованные далее примеры основаны на материале гл. 18 (с. 38).

Различия обусловлены конформациями молекулы. Приведенный выше циклический кетон существует только в одной конформации, и подход реагента с разных сторон кетогруппы приводит к разным результатам. Соединения с открытой цепью имеют бесконечное множество конформаций, так как возможно вращение вокруг связей С–С. В некоторых из этих конформаций атака по одной или другой стороне кетогруппы может оказаться предпочтительной, но в среднем это приведет к очень незначительному различию в количестве образующихся диастереомеров. В этом и заключается разница между циклическими и цепочечными соединениями, когда речь идет о стереоселективных реакциях. Поэтому мы рассматриваем вопросы диастереоселективности реакций в двух главах: данная глава посвящена циклическим соединениям, а гл. 34 – ациклическим.

В этой главе мы рассмотрим реакции, протекающие в циклических соединениях, реакции замыкания циклов (циклизации) и реакции, протекающие через образование циклических интермедиатов и циклических переходных состояний. Мы покажем, как влияет на стереохимию наличие двух (или более) циклов, соединенных вместе общей связью или общим атомом. Мы рассмотрим, как изменяются стереохимические эффекты при увеличении размеров цикла от трех атомов до восьми и более. Некоторые из этих реакций уже встречались ранее в данной книге. Здесь они собраны вместе и объяснены принципы стереохимического контроля в циклических системах, а также введены некоторые новые реакции.

В гл. 18 мы рассказывали вам об обычных конформациях малых циклов. Мы коротко повторим этот материал в данном разделе и покажем, как конформация влияет на стереоселективность реакций малых циклов.

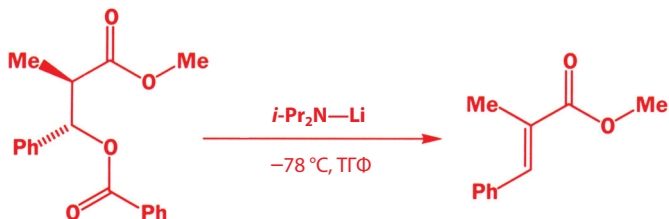
Реакции малых циклов

Четырехчленные циклы могут быть плоскими

Наименьший из циклов, который мы будем обсуждать, – четырехчленный. Насыщенные четырехчленные циклы имеют слегка изогнутую конформацию, однако четырехчленные лактоны плоские. Еноляты этих лактонов можно получить обычным способом с использованием LDA при -78°C . При этой температуре они устойчивы.



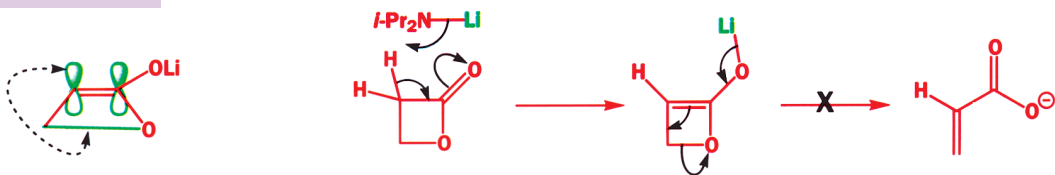
Литиевый енолят образуется легко, но можно ожидать, что он будет неустойчив вследствие протекания простой реакции элиминирования. Так, получить ациклический литиевый енолят с кислородсодержащим заместителем в β-положении невозможно, поскольку он подвергается элиминированию с образованием непредельного соединения.



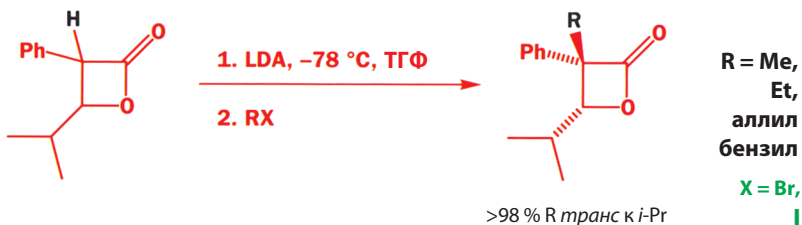
Это **стереоэлектронный эффект**, возникающий вследствие определенного пространственного расположения орбиталей. Мы будем обсуждать такие эффекты в гл. 38 и 42 (т. 3).

Но в случае четырехчленного цикла *p*-орбитали енолята и простая связь C–O ортогональны (см. схему на полях), поэтому они не взаимодействуют, и элиминирование не может происходить. Данный енолят можно обычным способом ввести в реакции с электрофилами (см. гл. 26 и 27).

связь и орбитали ортогональны

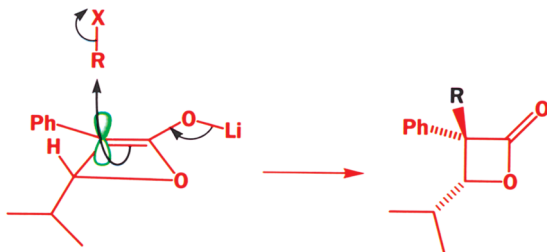


Если β-лактон уже содержит заместитель, становится небезразличным, с какой стороны енолят атакуется электрофилом. Простое алкилирование различными алкилгалогенидами приводит обычно к образованию только одного диастереомера продукта.



Стереоселективность, которую мы обсуждаем в данной главе, – это диастереоселективность. Мы не обращаем внимания на энантиомеры, и наше обсуждение одинаково справедливо как для рацемического, так и для энантиомерно чистого исходного соединения. Продукт этой реакции, как и во многих последующих примерах, – рацемический, и под формулой полученного соединения мы могли бы написать (±).

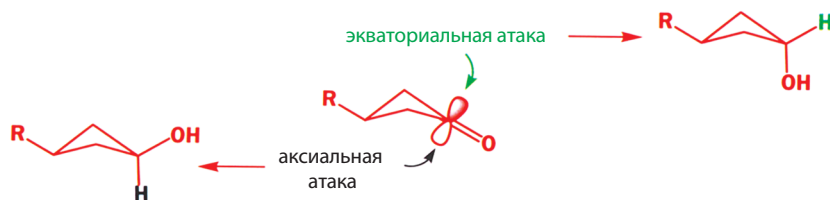
Енолят, как вы знаете, – плоский, фенильная группа также расположена в плоскости цикла (так что неважно, какой из двух диастереомеров исходного соединения мы используем) и только изопропильная группа не находится в плоскости цикла. Электрофил просто присоединяется с той стороны енолята, которая не блокирована изопропильной группой. Это очень простой пример диастереоселективной реакции.



Восстановление замещенных четырехчленных циклических кетонов обычно достаточно стереоселективно. Если заместитель находится в положении 3 и используется небольшой по объему реагент типа NaBH_4 , то преимущественно образуется *цис*-изомер.



Этот результат очень похож на уже полученный ранее при рассмотрении восстановления шестичленных циклов, и объяснение здесь аналогичное. Насыщенные четырехчленные циклы, даже кетоны, имеют слегка складчатую форму, что уменьшает невыгодные взаимодействия между «заслоненными» атомами водорода при соседних атомах углерода. Аксиальная атака небольших нуклеофилов приводит к более устойчивому *цис*-продукту, имеющему оба заместителя в экваториальном положении.



Пятичленные циклы конформационно подвижны

В гл. 32 мы обсуждали конформации некоторых пятичленных циклов. Насыщенные пятичленные циклы имеют конформацию, иногда называемую полукресло или конверт. Она похожа на раскрытый конверт (с одним атомом, выведенным из плоскости, в которой лежат четыре остальных), но еще больше – на пять шестых кресловидной конформации циклогексана.

В определенный момент времени один из атомов углерода находится в верхней точке конверта, но быстрые конформационные изменения приводят к равновесию всех возможных конформеров, так что все пять атомов в среднем одинаковы. Замещенные цикlopентаны могут иметь заместители в псевдоаксиальных или псевдоэкваториальных позициях.



циклогексан

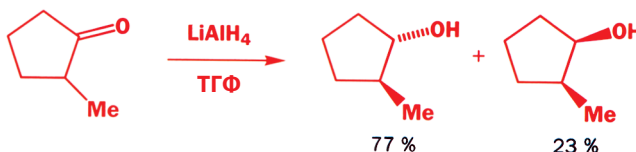


цикlopентан

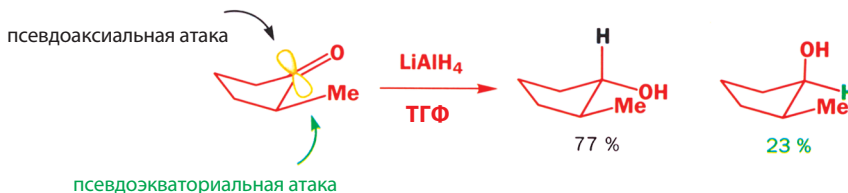


Еще раз повторим (гл. 32), что *цис*- и *транс*-КССВ в спектрах ЯМР ^1H пятичленных циклов часто одинаковы.

Вследствие того, что цикlopентаны – очень конформационно подвижные системы, они часто ведут себя в стереоселективных реакциях так, как если бы два возможных положения при каждом углеродном атоме были одинаковы.

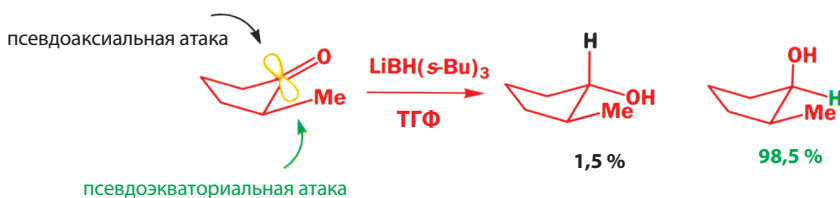


Восстановление 2-замещенных cyclopentanонов не может быть высоко стереоселективным. Заместитель, скорее всего, занимает псевдоэкваториальное положение, и обе стороны кетогруппы оказываются очень похожими.

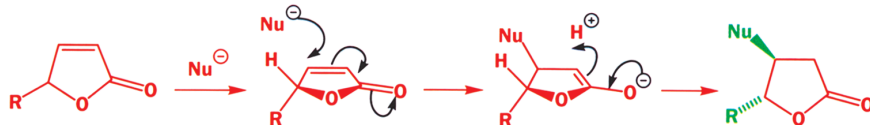


Если конформация пятичленного цикла фиксирована в мостиковой (каркасной) структуре, стереоселективность резко возрастает даже при использовании LiAlH_4 . Вы увидите это в данной главе на (с. 531).

Наблюдаемая стереоселективность (около 3:1) – результат естественной для нуклеофила небольших размеров псевдоаксиальной атаки конформации, показанной на схеме. Использование существенно более объемистых восстановителей, например $\text{LiBH}(\text{s-Bu})_3$, резко изменяет и увеличивает стереоселективность. Образуется почти исключительно *цис*-соединение, поскольку объемистый реагент атакует карбонильную группу со стороны, противоположной метильной группе.



Если в цикле имеются два или три тригональных атома углерода, то он становится плоским, и реакции, например алкилирование енолятов и сопряженное присоединение, протекают с великолепной стереоселективностью даже в случае одиночных cyclopentanовых колец. Очень хорошей иллюстрацией стереохимически контролируемого сопряженного присоединения могут служить ненасыщенные пятичленные лактоны («бутенолиды»). Они имеют только один асимметрический центр, и их цикл является практически плоским. Поэтому можно ожидать атаки нуклеофила с наименее стерически затрудненной стороны. Эффективными нуклеофилами для этой реакции служат купраты. Далее приведена реакция присоединения к ненасыщенному лактону Me_2CuLi .



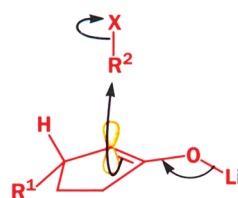
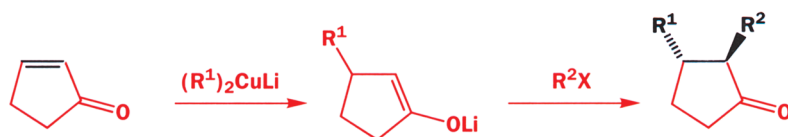
Исходное соединение представляло собой чистый энантиомер, и, следовательно, энантиомерно чистым является и продукт реакции – феромон насекомых.



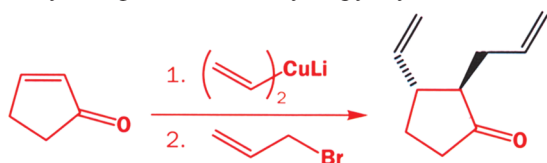
чистый энантиомер исходного соединения

выход 66 %
(3*S*, 4*R*)-(+)-элданолид

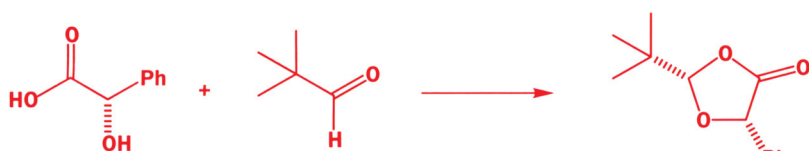
Для получения чистого изомера даже не обязательно, чтобы исходный ненасыщенный цикл уже содержал асимметрический центр. Тандемный процесс сопряженного присоединения и алкилирования создает два новых асимметрических центра за одну синтетическую стадию. В результате сопряженного присоединения диалкилкупрата лития образуется литиевый енолят, который затем реагирует с алкилгалогенидом. Продукт обычно имеет *транс*-конфигурацию.



Ключевой стадией является алкилирование промежуточно образующегося енолята. Циклические пятичленные еноляты практически плоские. Они присоединяют алкилгалогениды преимущественно с менее пространственно затрудненной стороны, противоположной ранее введенной группе R. В приведенном ниже примере показано, что если обе вводимые группы содержат двойные связи в углеродной цепи, то легче присоединить винильную группу в качестве нуклеофила и аллильную группу в качестве электрофила.



Реакции пятичленных циклических енолятов имеют общее значение. Они иллюстрируют, каким образом стереохимическая информация передается в циклической структуре, даже если первоначальный источник этой информации в ходе реакции исчезает. Это может показаться непонятным, но сейчас мы дадим более ясное объяснение. Первая реакция – это образование пятичленного циклического ацетала из оптически активной гидроксикислоты. В приведенном ниже примере показана реакция (*S*)-(+)-миндальной кислоты с *t*-BuCHO.



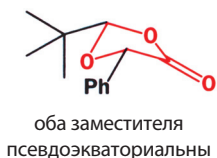
(*S*)-(+)-миндальная кислота

цис : *транс* = 24 : 1

Здесь можно вспомнить то, что мы уже обсуждали в гл. 16 (т. 1). Если все исходные соединения ахиральны или представляют собой рацемические смеси, то такими же должны быть и продукты реакции. Так было в большинстве реакций, рассмотренных ранее в этой главе: хотя мы не ставили обозначение (\pm) под формулой каждого исходного соединения, это можно было сделать. Но в данном примере мы используем чистый энантиомер исходного соединения и поэтому получаем единственный энантиомер продукта. Диастереоселективность же реакции одинакова независимо от того, является ли исходное соединение энантиомерно чистым или рацемическим.

При сопряженном присоединении литиевый енолят образуется региоспецифично. Почему это так, объяснялось в гл. 26. Как и показанный ранее синтез простагландина (с. 302), эта реакция – яркий пример стереоселективности.

Проверьте, можете ли вы написать механизм реакции образования ацетала (гл. 14, т. 1). Образование ацеталей – термодинамически контролируемая реакция (гл. 13, т. 1), поэтому образуется наиболее устойчивый продукт.

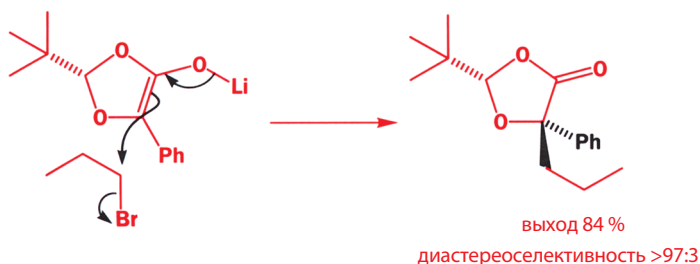


Механизм образования ацетала включает нуклеофильную атаку ОН-группы на альдегид. Эта реакция не затрагивает асимметрический центр. Стереохимия нового (ацетального) центра может вызвать удивление: почему преимущественно образуется *цис*-изомер? Это конформационный эффект, так как оба заместителя могут в таком случае занять псевдоэкваториальное положение.

Если теперь получить литиевый енолят действием LDA, первоначальный асимметрический центр пропадет, так как атом углерода становится тригональным. Единственным асимметрическим центром будет теперь тот, который только что возник при образовании ацетала.



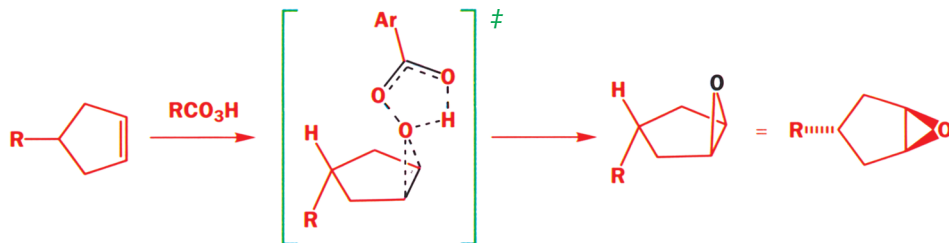
Цикл теперь оказывается уплощенным из-за наличия двойной связи, и реакция енолята с электрофилом протекает очевидным образом: путем присоединения с той стороны енолята, которая противоположна имеющейся *трет*-бутильной группе.



Если теперь гидролизовать ацеталь, то получим продукт алкилирования исходного соединения с новым асимметрическим центром. Может показаться, что произошло стереоспецифичное алкилирование с сохранением конфигурации, но в действительности стереохимическую информацию в ходе реакции передает новый асимметрический центр промежуточно образующегося ацетала.

В случае пятичленных циклических алкенов можно также использовать реакции электрофильного присоединения к ним. Простой 4-замещенный циклопентен имеет две различающиеся стороны: одна из них та, с которой находится заместитель, а другая – противоположная ему. Эпоксидирование пероксикислотой протекает преимущественно по менее затрудненной стороне.

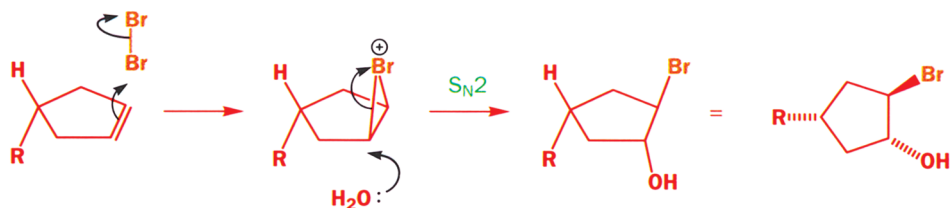
► Отметим, что эта реакция диастереоселективна, но ни исходное соединение, ни продукты реакции не являются хиральными. Диастереоселективность не имеет ничего общего с хиральностью!



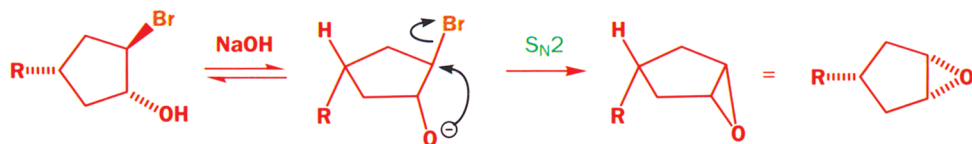
■ Механизм эпоксидирования под действием RCO_3H обсуждался на с. 81.

В переходном состоянии (отмеченном знаком \neq) пероксикислота предпочитает располагаться как можно дальше от R, даже если R – всего лишь метильная группа. В случае $\text{R} = \text{Me}$ селективность составляет 76 : 24. Противоположная

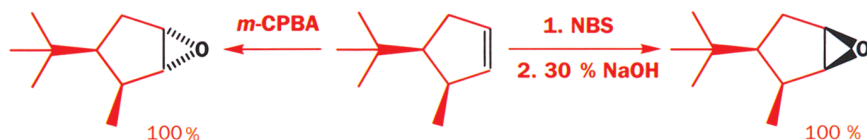
стереоселективность наблюдается при бромировании в воде. Промежуточный бромониевый ион образуется стереоселективно с менее пространственно затрудненной стороны, и молекула воды вынуждена стереоспецифично атаковать в S_N2 -реакции по более затрудненной стороне.



Обработка продукта основанием (NaOH) приводит к образованию эпоксида в результате еще одной S_N2 -реакции, в которой атом кислорода замещает бромид-анион. Эта реакция также стереоспецифична и приводит к образованию эпоксида с той же самой стороны цикла, где уже расположена группа R.



Два заместителя с одной и той же стороны пятичленного цикла можно ввести в результате первоначального присоединения с другой стороны какого-либо реагента. Любой из этих двух эпоксидов может быть получен практически со 100 %-ной селективностью.

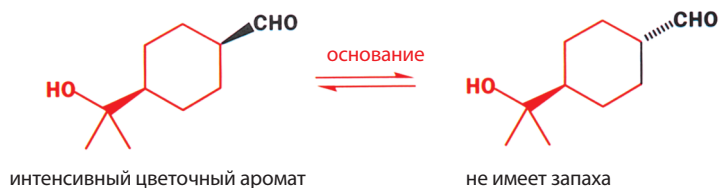


Вспомните, что NBS является источником электрофильного брома (гл. 20, с. 95).

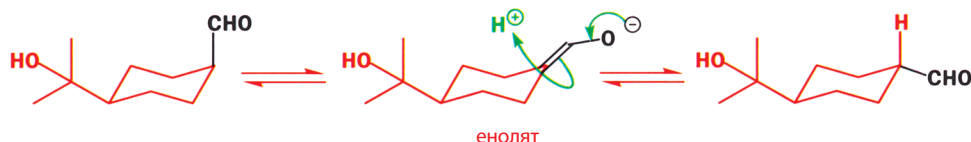
Стереохимический контроль в реакциях шестичленных циклов

От пятичленных циклов мы естественным образом переходим к шестичленным. Конформационные свойства шестичленных циклов подробно изучены и хорошо известны. В отличие от циклов большего размера, имеющих множество асимметрических центров, здесь существует дополнительная возможность контроля конформации. Это особенность шестичленных циклов. Мы начнем рассмотрение с простой реакции, протекающей со стороны, противоположной уже имеющимся заместителям, и перейдем к конформационному контролю, в частности, к одному из его видов – аксиальному присоединению.

Прежде всего нужно сказать несколько слов относительно термодинамического контроля. Поскольку заместители в циклогексанах предпочитают занимать экваториальное положение, возможны равновесные превращения диастереомеров, например, в результате енолизации. Так, приведенное далее соединение, обладающее великолепным запахом, быстро теряет его как раз в результате енолизации.



Ситуация в данном случае неблагоприятная, поскольку в равновесной смеси преимущественно (92:8) присутствует нежелательное соединение. Причина в том, что при образовании *транс*-изомера оба заместителя могут занять экваториальное положение.

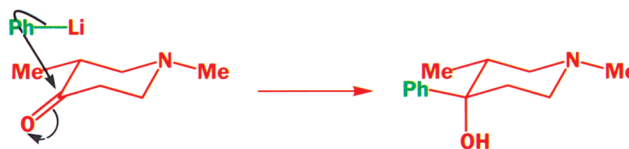


В данном случае это является недостатком, но в других случаях равновесие с образованием более устойчивого полностью экваториального конформера может быть полезным для стереохимического контроля. Очень коротко мы рассмотрим один такой пример.

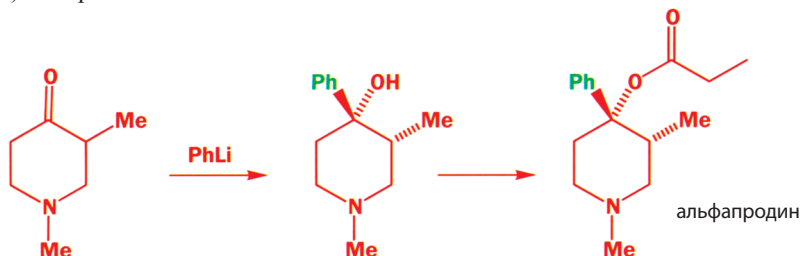
Стереоселективность реакций шестичленных циклов

В гл. 18 мы обсуждали восстановление циклогексанонов и установили, что восстановители предпочтительно атакуют их с экваториальной стороны. В то же время при использовании реагентов небольшого размера OH-группа предпочтительно образуется в более устойчивом экваториальном положении. Если нуклеофилом является не H^- , а что-нибудь более крупное, чем OH^- , то можно ожидать, что экваториальная атака будет доминировать вследствие как более легкого подхода, так и устойчивости продукта реакции.

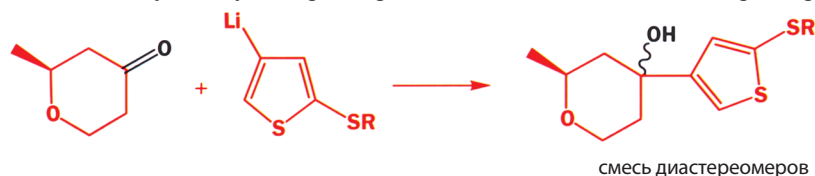
Простым примером может служить присоединение $PhLi$ к показанному ниже гетероциклическому кетону, имеющему только одну метильную группу при соседнем с карбонильной группой углеродном атоме. Эта метильная группа занимает экваториальное положение, и входящая фенильная группа также предпочитает подходить экваториально. Поэтому наблюдается высокая стереоселективность.



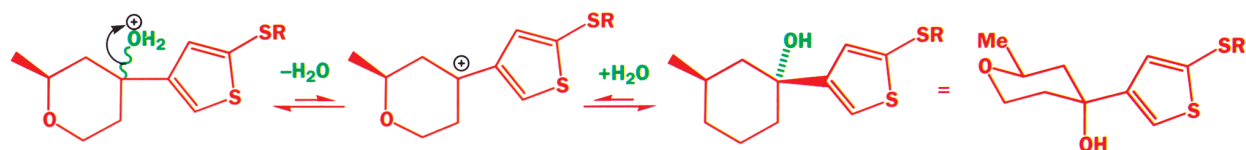
Получающийся продукт реакции был использован для получения обезболивающего препарата альфапродина. Мы можем теперь представить эту реакцию в конфигурационных терминах. Важно, чтобы вы могли привести и конфигурационные (как показано ниже), и конформационные (как на схеме выше) изображения.



Когда асимметрический центр более удален от места атаки реагента, стереоселективность обычно бывает ниже. Описано получение лекарственного препарата (фирмы Zeneca) путем присоединения литиированного тиафена к другому гетероциклическому кетону, которое первоначально давало смесь диастереомеров.



Такая смесь не очень хороша для получения чистого лекарственного препарата. Однако в результате серии равновесных превращений в разбавленной кислоте, в ходе которой повторяются стадии образования по S_N1 -механизму третичного бензильного катиона и присоединения воды, требуемый продукт (который является более устойчивым, так как обе метильные группы и тиафеновый фрагмент в нем экваториальны) образуется в соотношении 92:8 с другим изомером. В дальнейшем он может быть очищен перекристаллизацией, а нежелательный изомер можно ввести в следующий цикл изомеризации.

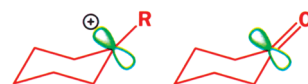


В этих реакциях заместители в молекуле могут «выбирать», какое им занимать положение — аксиальное или экваториальное. Можно рассматривать только эти положения, поскольку шестичленные циклы исходных соединений данной реакции (кетона и карбокатиона), несмотря на наличие тригональных (sp^2) атомов в цикле, обязательно имеют конформации кресла.

В случае ненасыщенных шестичленных циклов предпочтительна аксиальная атака

Если исходное соединение содержит два или более тригональных (sp^2 -гибридных) атома, то оно больше не находится в конформации кресла. В этих случаях стереохимия реакции должна определяться тем, что переходное состояние и продукт реакции предпочтительно имеют конформацию кресла, а не ванны. Этот фактор может оказаться более важным, чем предпочтительность для заместителей занять экваториальные положения. Так объясняется предпочтительность аксиальной атаки енолятов, циклогексенов и енонов.

конформация кресла циклогексильного катиона конформация кресла циклогексанона



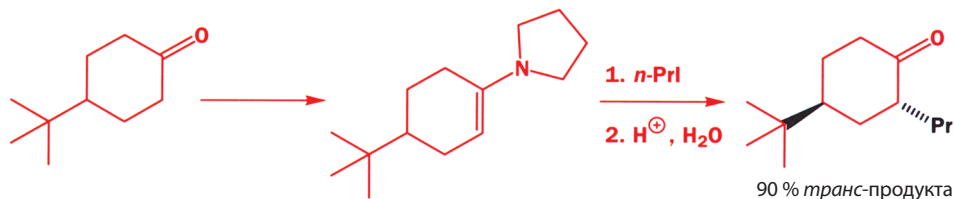
только один тригональный (sp^2) атом в цикле: конформация кресла

Мы уже говорили об этом в гл. 18, а теперь представим дальнейшее развитие этой идеи.

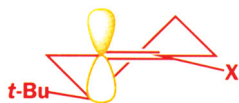
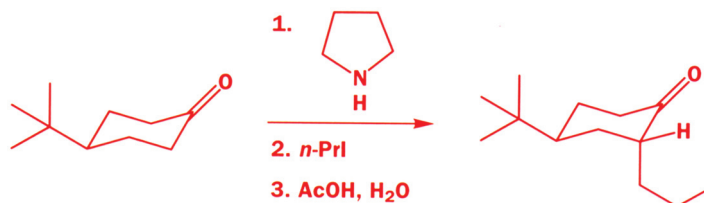
Важным является число тригональных атомов в цикле

- Шестичленные циклы с одним тригональным (sp^2) атомом углерода могут подвергаться аксиальной или экваториальной атаке.
- Шестичленные циклы с двумя или более тригональными атомами углерода подвергаются аксиальной атаке, в результате чего образующийся продукт имеет конформацию кресла, а не ванны. Конечный продукт может содержать заместители в аксиальном или экваториальном положении, но это не является результатом самой реакции.

Алкилирование енолятов, енаминов и силиловых эфиров енолов циклогексанона обычно показывает значительную предпочтительность аксиальной атаки. Енамин 4-*трет*-бутилциклогексанона, который имеет фиксированную конформацию вследствие наличия *трет*-бутильной группы, при действии *n*-PrI образует 90 % продукта аксиального алкилирования и только 10 % продукта экваториального алкилирования.

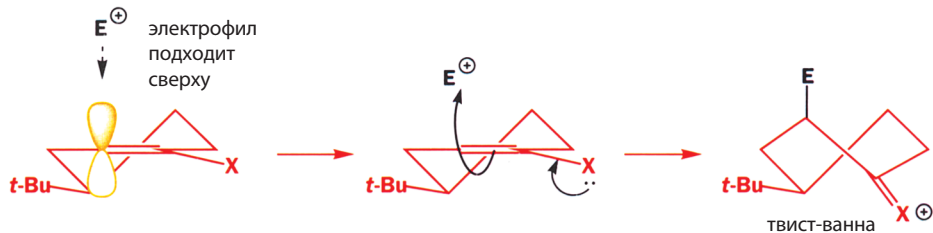


Достаточно просто показать, что предпочтительно образующийся продукт имеет новую пропильную группу в аксиальном положении, поскольку и исходное соединение, и продукт реакции имеют кресловидную конформацию с экваториальной *трет*-бутильной группой.



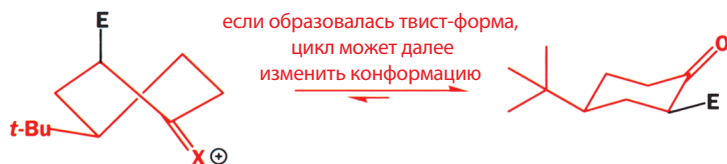
Чтобы объяснить этот факт, необходимо рассмотреть конформацию промежуточно образующегося енамина. Теперь мы можем изобразить молекулу в общем виде, написав структуру, которая представит любое производное енола, где X может быть OH, O⁻, OSiMe₃, NR₂ и т. д. Эта конформация содержит в цикле двойную связь и представляет собой частично уплощенное кресло, как описано в гл. 18.

трет-Бутильная группа находится в экваториальном положении на противоположной стороне цикла. Электрофил должен приближаться к производному енола более или менее под прямым углом «сверху» или «снизу», поскольку только тогда он может атаковать одну из долей *p*-орбитали енола, показанную желтым цветом. «Верх» молекулы выглядит более открытым для атаки, так что мы можем сначала попробовать изобразить такой подход.

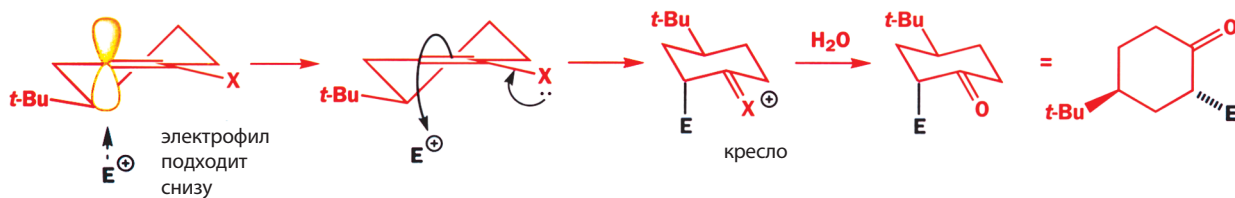


Когда электрофил образует связь с тригональным атомом углерода, этот атом становится тетраэдрическим. Образовавшаяся связь направлена вертикально вверх. Результат показан на схеме: цикл переходит в конформацию твист-ванны. Затем, после того как реакция уже прошла, цикл, конечно, изменит

конформацию твист-ванны на конформацию кресла, и новый заместитель окажется в экваториальном положении, но информация об этом дальнейшем конформационном изменении не присутствует в переходном состоянии реакции. Можно сказать, что во время реакции молекула «не знает», что впоследствии будет лучше, если заместитель займет экваториальное положение: все, что она «учитывает», – это образование неустойчивой твист-формы и высокую энергию ведущего к ней переходного состояния.



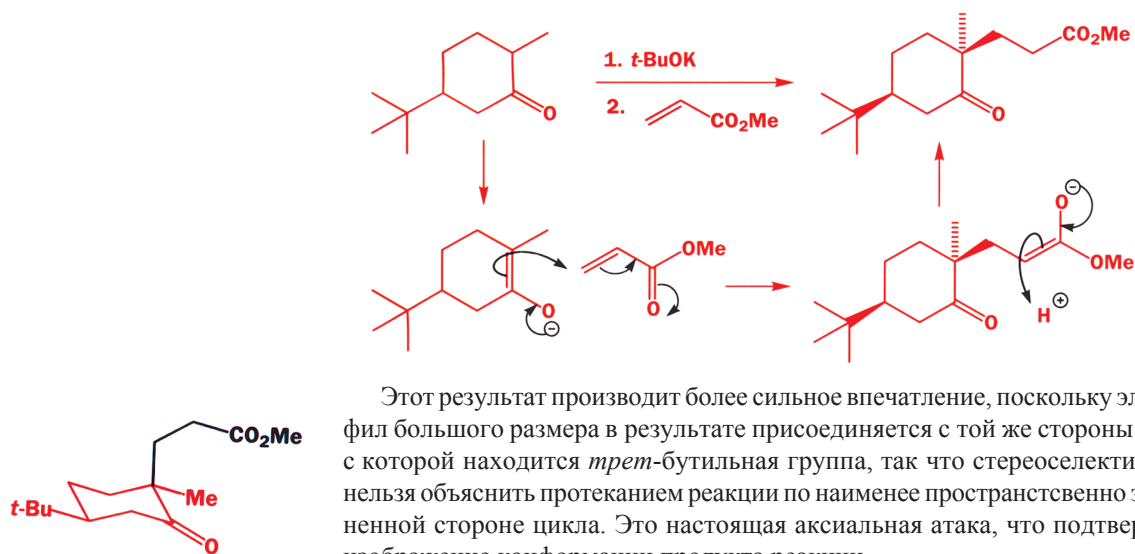
Атака по явно пространственно более затрудненной нижней стороне цикла превращает тригональный атом углерода в тетраэдрический противоположным способом, при котором образующаяся вертикальная связь с электрофилом направлена вниз. Цикл непосредственно переходит в конформацию кресла с электрофилом в аксиальном положении.



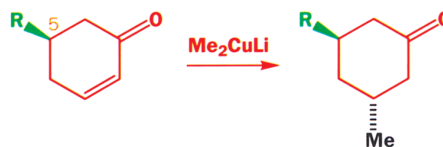
Когда в результате гидролиза в молекуле вновь возникает карбонильная группа (если это необходимо, то X уже может быть O), циклу не нужно изменять конформацию. Он уже является креслом с экваториальной *трет*-бутильной группой, а новый заместитель находится в аксиальном положении. Это и есть образующийся в результате продукт.

Важно понимать, что происходит в этой реакции. Чтобы взаимодействовать с *p*-орбиталью, реагент должен атаковать аксиально. Если он приближается «сверху», то новый заместитель оказывается аксиальным заместителем в неустойчивой твист-форме. Если он приближается «снизу», то новый заместитель оказывается аксиальным заместителем в конформации кресла. Последнее не так хорошо, как быть экваториальным заместителем в положении кресла, но в любом случае он должен оказаться аксиальным заместителем в какой-либо конформации, а конформация кресло лучше, чем твист-ванна. Поэтому и образуется именно такой продукт. Заместитель не может «знать», что если он присоединится с образованием твист-формы, он сможет позднее занять экваториальное положение. Он просто вступает в легче протекающую реакцию образования конформации кресла, и в конце реакции оказывается в аксиальном положении.

В следующем примере в качестве электрофила использовано непредельное карбонильное соединение. Это реакция присоединения по Михаэлю. Кетон здесь немного иной: он имеет *трет*-бутильную группу в положении 3, а не 4, и в результате реакции Михаэля в молекуле образуется четвертичный углеродный центр. Но продукт реакции по-прежнему получается в результате аксиальной атаки.

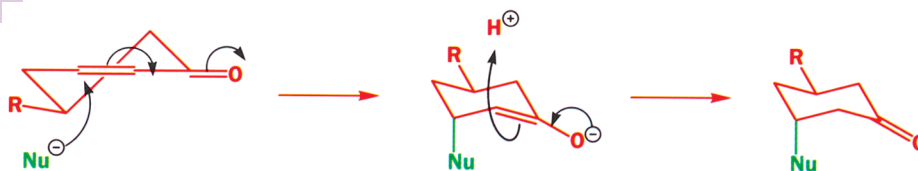


Циклогексеноны еще более уплощены, чем циклогексены, но их удобно изображать в аналогичной кресловидной конформации. Сопряженное присоединение к этому замещенному циклогексенону приводит к образованию продукта *транс*-конфигурации.

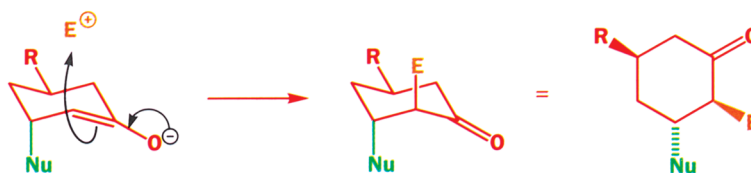


► Будьте внимательны: образованию этого продукта можно также дать неверное объяснение, посчитав, что нуклеофил просто подходит с пространственно менее затрудненной стороны.

Это также пример аксиального присоединения с непосредственным образованием конформации кресла (а не твист-ванны), при котором подход нуклеофила осуществляется с «нижней» стороны молекулы. Мы должны изобразить цикл в виде уплощенного кресла.

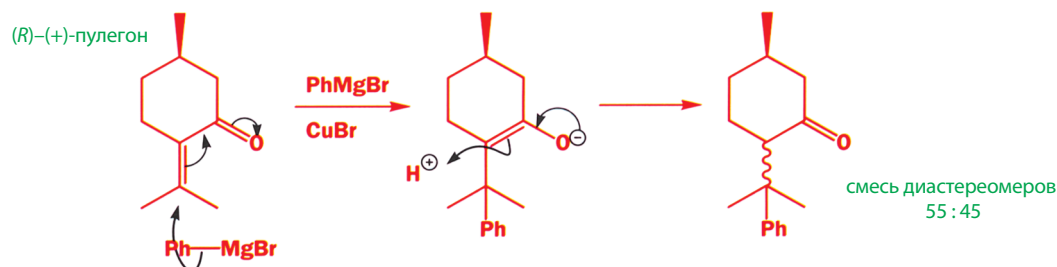


5-Алкилциклогексенон, который выбран в качестве следующего примера, реагирует наиболее стереоселективно. Механизм реакции позволяет предположить, что енолятный интермедиат протонируется «сверху» (опять аксиальное присоединение!), хотя мы не можем с определенностью это утверждать. Но, если мы проведем тандемную реакцию, при которой енолят перехватывается другим электрофилом, продукт реакции снова оказывается продуктом аксиальной атаки.

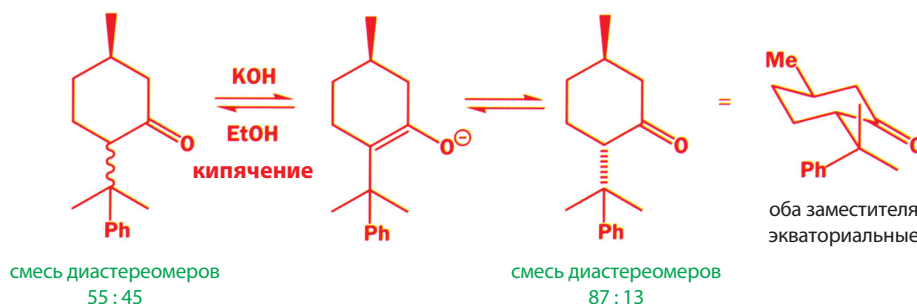


Мы завершим раздел, посвященный конформационному контролю в реакциях шестичленных циклов, получением важной хиральной молекулы 8-фенилментола из природного соединения (*R*)-(+)-пулегона. Первая стадия синтеза – сопряженное присоединение к экзоциклическому алкену. При протонировании енолятного интермедиата образуется новый асимметрический центр, но реакция протекает практически нестереоселективно.

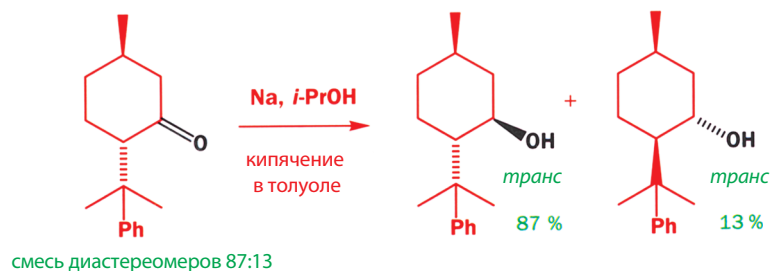
■ Примеры использования хирального 8-фенилментола вы увидите в гл. 45 (т. 3).



Теперь «вступает в игру» термодинамический контроль. Положение, соседнее с карбонильной группой, способно к эпимеризации через образование енолята. В результате этого образуется наиболее стабильный изомер с обоими заместителями, расположенными экваториально. Это изменяет соотношение диастереомеров с 55 : 45 до 87 : 13.



Теперь можно восстановить кетогруппу реагентом небольшого размера, например Na в *i*-PrOH, чтобы получить экваториальную гидроксильную группу. Это означает, что все молекулы конечного продукта имеют OH-группу в *транс*-положении относительно соседнего с кетогруппой объемистого заместителя, хотя при рассмотрении относительной конфигурации центра, несущего Me-группу, мы по-прежнему имеем смесь диастереомеров в соотношении 87 : 13.

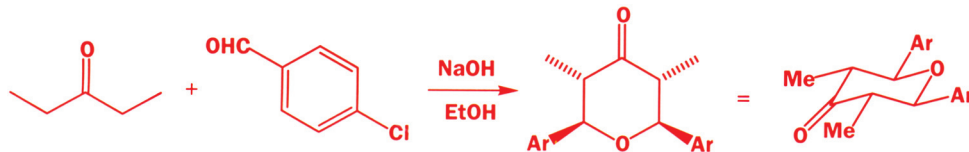


▶ Na в *i*-PrOH является одноэлектронным восстановителем в реакции типа Бёрча (гл. 25). Вы не можете использовать для восстановления ничего более маленького, чем электрон!

Эти спирты можно разделить (они диастереомерны, а не энантиомерны), и именно основной, полностью экваториальный изомер находит дальнейшее применение (гл. 45, т. 3). Это впечатляющий пример осуществления конформационного контроля термодинамическими и кинетическими методами, используя всего лишь дальнюю метильную группу в шестичленном цикле.

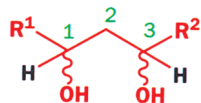
Конформационный контроль при образовании шестичленных циклов

В гл. 32 мы решали задачу определения структуры продукта альдольной реакции пентан-3-она с 4-хлорбенальдегидом в присутствии основания. Продуктом реакции был шестичленный циклический кетозэфир.

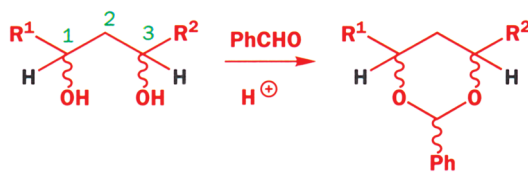


Если порядок связей в продукте реакции установлен, то его стереохимия уже не должна представлять для нас неожиданности. Это типичная термодинамически контролируемая реакция, в результате которой образуется шестичленный цикл со всеми заместителями в экваториальных положениях.

Следует ожидать, что любые обратимые реакции образования шестичленных циклов будут протекать таким образом, чтобы максимально возможное число заместителей располагалось в термодинамически предпочтительном экваториальном положении. Этот принцип можно использовать также при определении структуры. Предположим, что мы имеем один из диастереомеров 1,3-диола и хотим установить, какой это диастереомер.



Изучив гл. 32, вы должны прежде всего подумать об использовании КССВ между двумя показанными черным цветом протонами в спектре ЯМР ^1H . Но этот метод в данном случае неприемлем, поскольку молекула не имеет фиксированной конформации. Свободное вращение относительно всех σ -связей означает, что нельзя использовать уравнение Карплуса, так как для обоих протонов будет наблюдаться усредненное во времени значение J порядка 6–7 Гц, а это бесполезно для определения стереохимии. Но, предположим, мы получим ацеталь из этого 1,3-диола и бензальдегида.

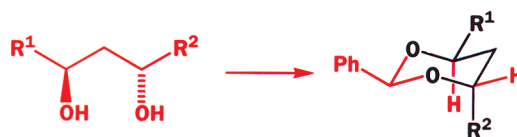


Может показаться, что это не особенно нам поможет. Но образование ацетала – термодинамически контролируемая реакция, в результате которой будет получаться наиболее устойчивая конформация. В этой конформации большая фенильная группа расположена экваториально, а две группы R либо обе экваториальные, либо одна экваториальная, а другой аксиальная в зависимости от того, каким диастереомером было исходное вещество.



этот диастереомер

образует ацеталь в такой конформации



этот диастереомер

образует ацеталь в такой конформации

Теперь молекула имеет фиксированную конформацию, и можно определить КССВ показанного черным цветом протона с соседней CH_2 -группой. Аксиальный Н должен иметь большое значение J , а экваториальный – небольшое значение J .

В этом разделе мы много говорили о термодинамическом контроле и мало – про более обычный кинетический контроль. Это упущение будет исправлено в гл. 35 (т. 3), где мы рассмотрим наиболее важную реакцию циклизации из всех существующих – реакцию Дильса–Альдера. Она является кинетически контролируемой, и на ее примере мы обсудим стереохимические закономерности.

Стереохимия бициклических соединений

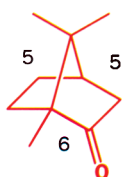
Существуют три типа бициклических соединений, некоторые из них вы уже встречали раньше (например, в гл. 18). Если мы пририсует новый пятичленный цикл к уже имеющемуся, то получится мостиковое, спиро- или конденсированное соединение. Мостиковые бициклические соединения, как следует из их названия, содержат в своем составе мостик из атома(ов), соединяющий одну сторону цикла с другой. Конденсированные бициклические соединения имеют одну общую для обоих циклов *связь*, а спиро-циклические соединения – один общий для обоих циклов *атом*.

Заметим, что эти три типа бициклических соединений с пятичленными циклами получаются добавлением различного числа атомов к «родоначальному» пятичленному циклу. Мостиковое соединение имеет два дополнительных атома, конденсированное соединение – три, а спиро-соединение – четыре. Эти атомы показаны на схеме зеленым цветом, а исходный пятичленный цикл выделен красным цветом. Мы рассмотрим стереоселективность реакций каждого типа бициклических систем, и начнем с мостиковых структур.

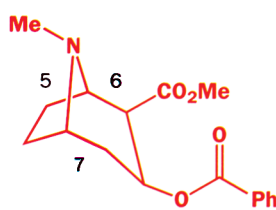
Рассмотрим некоторые важные мостиковые бициклические структуры, показанные ниже (размеры циклов показаны цифрами черного цвета).



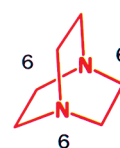
α -пинен



камфора



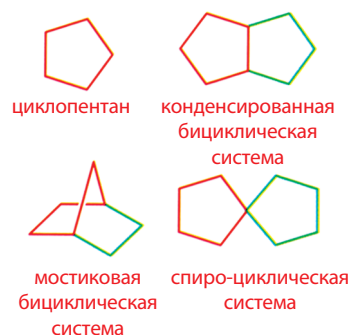
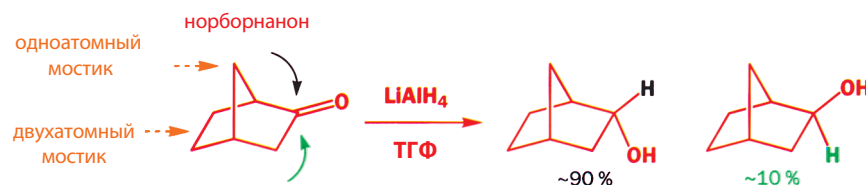
кокаин



DABCO (ДиАзаБиЦиклоОктан)

Мостиковые структуры (иногда называемые каркасными структурами) обычно очень жесткие. Единственное исключение в приведенных примерах – изображенная внизу справа часть молекулы кокаина. Эта жесткость отражается на стереохимии их реакций.

Атака на этот ненасыщенный мостиковый кетон, норборнанон, протекает преимущественно со стороны одноуглеродного, а не двухуглеродного мостика.

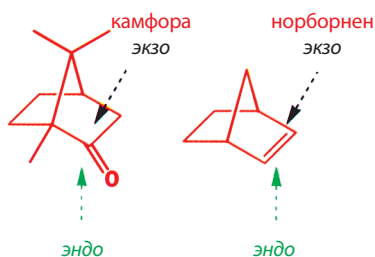
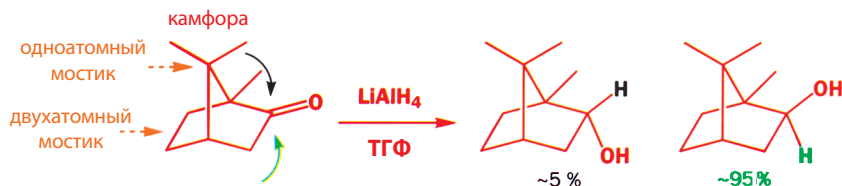


Максимальный цикл, который можно выделить в составе бициклического соединения – шестичленный, а периметр конденсированного соединения представляет собой восьмичленный цикл.

Этот результат представляет яркий контраст с результатом атаки LiAlH_4 на конформационно подвижные пятичленные циклы, который мы видели на с. 520.

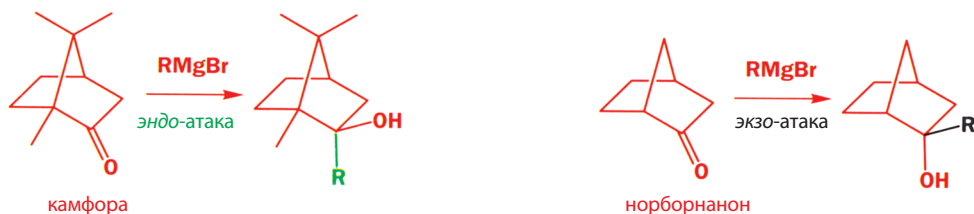
Мы обсуждали угол Бюрги–Дуница (направление подхода нуклеофила к группе $\text{C}=\text{O}$) в гл. 6 (т. 1). Теперь вы видите одну из причин, почему этот угол так важен.

Однако эта селективность полностью обращается в случае камфоры, поскольку одноатомный мостик теперь несет две метильные группы. Одна из них обязательно находится на линии подхода гидридного восстановителя.



Две метильные группы при мостиковом атоме углерода молекулы камфоры являются ключевым фактором, определяющим селективность реакции. Удалите их, и результат резко изменится. Эта бициклическая система и аналогичная ей система, не содержащая метильных групп, имеют такое широкое использование для установления стереохимических принципов, что две стороны кетогруппы камфоры или двойной связи в норборнене получили специальные названия *эндо* и *экзо*. Они обозначают внешнюю сторону (*экзо*) и внутреннюю сторону (*эндо*) ваннообразного шестичленного цикла, выделенного на схеме оранжевым цветом.

Как и восстановление действием LiAlH_4 , присоединение реактива Гриньяра протекает почти исключительно с *эндо*-стороны в случае камфоры, но почти исключительно с *экзо*-стороны в случае норборнанона.



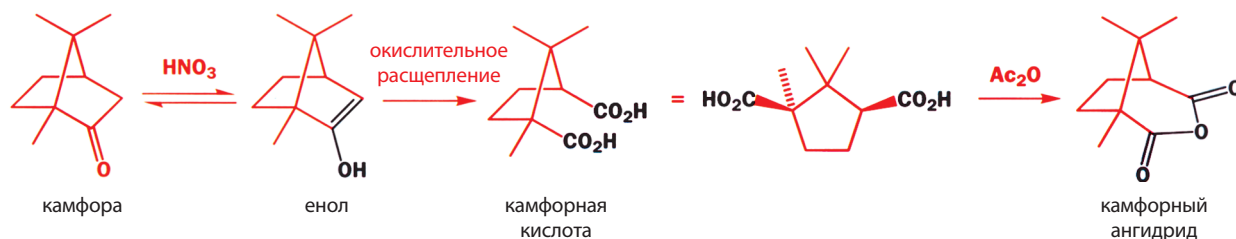
Аналогично эпексидирование этих двух алкенов полностью стереоселективно: протекает с *экзо*-стороны в случае норборнена и с *эндо*-стороны, если на углеродном мостике расположены метильные группы. Эта стереоселективность была бы удивительной в случае простых моноциклических соединений, но для жестких бициклических структур это всегда ожидаемый результат.



В реакциях раскрытия циклов мостиковых молекул стереохимия сохраняется

Некоторые сильные окислители, как будет показано в гл. 35, способны разрывать связи C–C. Такое окисление камфоры приводит к дикарбоновой кислоте, называемой камфорной кислотой. В качестве окислителя обычно используется азотная кислота (HNO_3), и окисление протекает через стадию образования енола.

Заметим, что образуется только один енол, поскольку енолизация по другому положению должна была бы приводить к невозможному плоскому атому углерода в голове моста (см. с. 343).



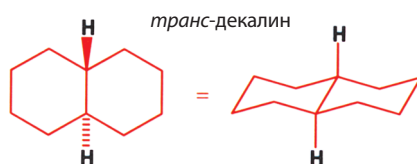
Поскольку мостик удерживает молекулу в фиксированной конформации, образующаяся в результате расщепления дикарбоновая кислота имеет специфическую стереохимию. В асимметрических центрах не происходит никаких изменений, и поэтому реакция должна протекать с сохранением конфигурации. Мы можем уверенно написать структуру камфорной кислоты с *цис*-CO₂H-группами, и последние сомнения рассеиваются способностью камфорной кислоты образовывать мостиковый бициклический ангидрид.

Конденсированные бициклические соединения

транс-Конденсированные циклы

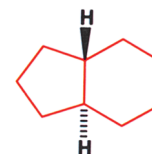
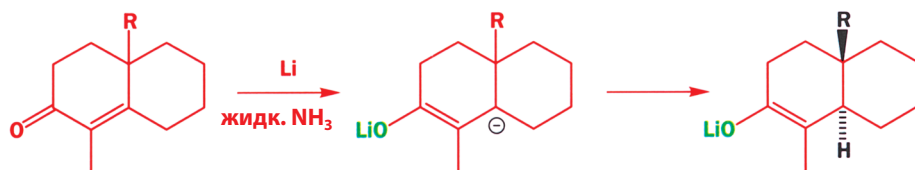
Циклы в конденсированных 5/6-системах могут соединяться *цис*- или *транс*-сочленением. То же самое справедливо для любой пары циклов большего размера. В случае циклов меньшего размера *транс*-5/5- и *транс*-4/6-соединение может быть осуществлено, но это связано с определенными трудностями, а для циклов меньшего размера *транс*-соединение циклов практически невозможно.

транс-Соединенная 6/6-система – ***транс*-декалин** – широко исследована, поскольку она представляет фрагмент структуры стероидов (гл. 51, т. 3). Ее конформация обсуждалась в гл. 18, а конформационный контроль в данном случае аналогичен тому, который мы уже наблюдали в случае простых шестичленных циклов.



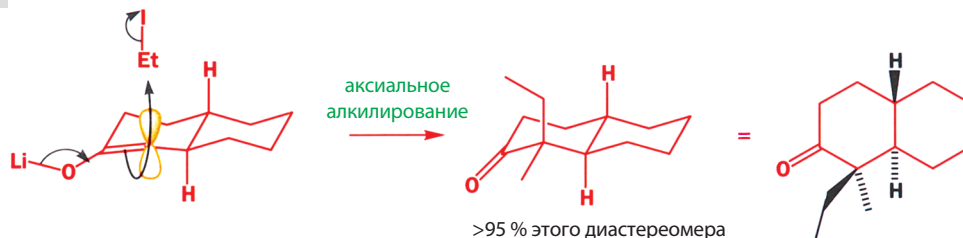
конденсированная бициклическая 6/6-система может содержать *транс*- или *цис*-соединенные циклы, но предпочтительно *транс*

6/6-Система предпочтительно существует в виде *транс*-соединенных циклов, так как в *транс*-декалине (гл. 18) оба цикла имеют конформацию кресла, при этом каждая связь имеет заторможенную (шахматную) конформацию по отношению к другой, как видно из схемы. Мы можем показать это, давая 6/6-системе возможность «выбора» конфигурации. Так, восстановление показанного на схеме енона металлическим литием приводит к образованию литиевого енолята (гл. 26). При протонировании полученного аниона растворителем (жидкий аммиак) получают *транс*-соединенные циклы.

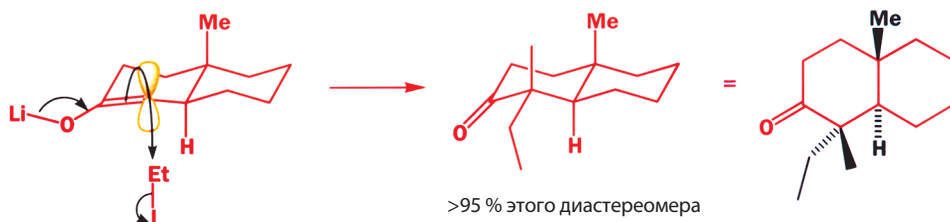


в конденсированной бициклической 5/6-системе возможно *транс*- или *цис*-сочленение

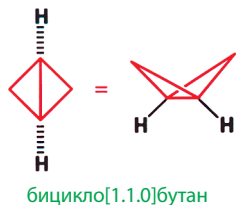
В этой и следующей схемах метильная группа, присоединенная к показанной желтым цветом *p*-орбитали, для простоты не изображена.



Однако, если в месте соединения циклов находится какой-нибудь другой заместитель, даже метильная группа, при аксиальном подходе в переходном состоянии должно появляться невыгодное 1,3-диаксиальное взаимодействие, и стереоселективность переключается на экваториальное алкилирование с селективностью > 95 %. Это неожиданное обращение нормальной стереоселективности – результат повышенной жесткости *транс*-декалиновой системы.

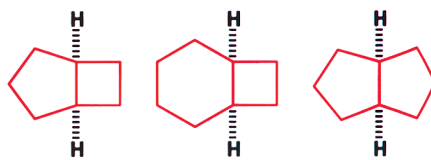


При рассмотрении большинства реакций *транс*-декалинов можно использовать конформационные принципы реакций простых шестичленных циклов. Однако вследствие большей жесткости молекулы можно ожидать более сильного контроля. Если вам требуется молекулу, в конформации которой вы совершенно уверены, то наилучшим выбором является *транс*-декалин. Это даже лучше, чем *трет*-бутилциклогексан, так как *транс*-декалин в принципе не способен к инверсии конфигурации.



цис-Конденсированные циклы

Можно получить практически любые *цис*-соединенные комбинации, начиная с 3/3. Бицикло[1.1.0]бутан существует, хотя и не очень устойчив, *цис*-сочлененные 4/5-, 4/6- и 5/5-системы – вполне обычные соединения, намного более устойчивые, чем их *транс*-изомеры.



цис-соединенные бициклические 5/4-, 6/4- и 5/5-системы

Любые способы получения таких бициклических соединений автоматически приводят к такой стереохимии. Важным классом стереохимически контролируемых реакций, который мы пока еще не обсуждали в данной

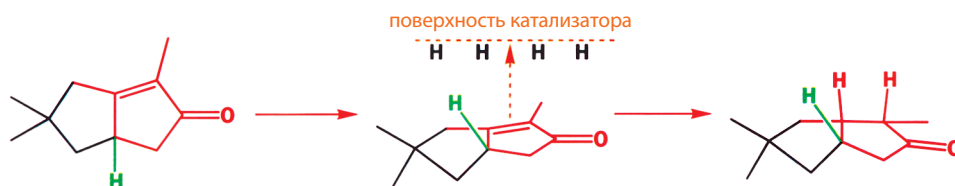
главе, является каталитическое гидрирование алкенов, при котором молекула водорода присоединяется *цис*-стереоспецифично. Если эта реакция приводит к образованию конденсированной циклической системы, то она также может быть стереоселективной. Ниже приведен пример для случая 5/5-конденсированных циклов.



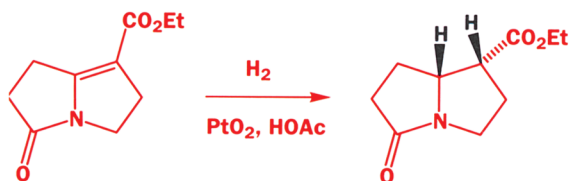
■ Вы встречали реакцию каталитического гидрирования в гл. 24.

■ Чтобы вспомнить значения терминов **стереоселективность** и **стереоспецифичность**, см. с. 62.

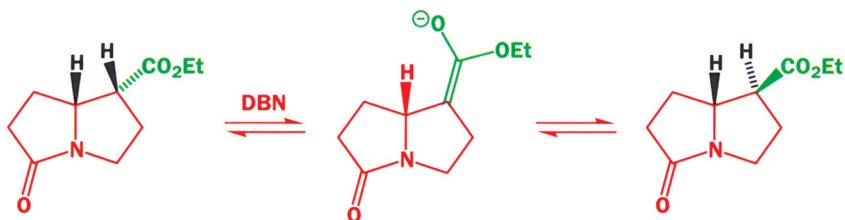
Два новых атома водорода (показанные черным цветом) должны присоединиться в *цис*-положении относительно друг друга вследствие стереоспецифичности реакции. Интересно, что они также имеют *цис*-конфигурацию по отношению к показанному зеленым цветом атому водорода, который уже имелся в составе молекулы. При этом образуются циклы в более устойчивом *цис*-соединении, но в действительности стереохимия определяется тем, что второй цикл создает пространственные затруднения подходу реагента с другой стороны двойной связи. Обдумайте различие двух возможных направлений присоединения, поскольку двойная связь имеет две различающиеся стороны. На одной стороне находится показанный зеленым цветом атом водорода, а на другой – выделенная черным цветом часть второго цикла. Для протекания гидрирования алкен должен «лечь» более или менее плоско на поверхность катализатора, а это легче сделать с «верхней» стороны молекулы в том виде, как она представлена на схеме.



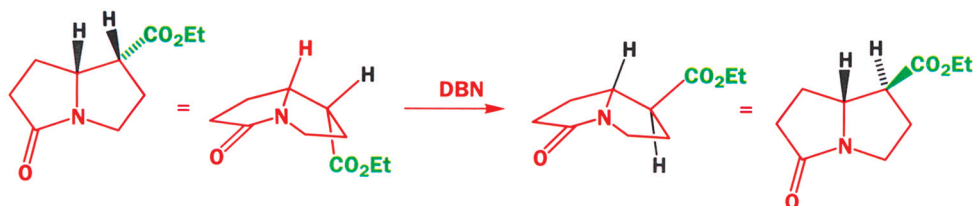
Если в одном из положений соединения циклов находится атом азота, можно было бы предположить, что вопрос о стереохимии не возникает, поскольку пирамидальный атом азота претерпевает быструю инверсию. Это так, но если атом азота входит в состав малого цикла, он обычно избирает только одну пирамидальную конформацию и сохраняет ее. Приведенный ниже пример очень напоминает предыдущий.



Здесь снова два показанных черным цветом атома водорода присоединились *цис*-стереоспецифично, но в данном случае в исходном соединении не было асимметрического центра, который мог бы контролировать стереоселективность. Так что же обсуждать? Если обработать продукт основанием – третичным амином [здесь использован 1,5-диазабисцикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN)], – то происходит равновесное превращение двух возможных диастереомеров продукта через стадию промежуточного образования енолята сложного эфира.

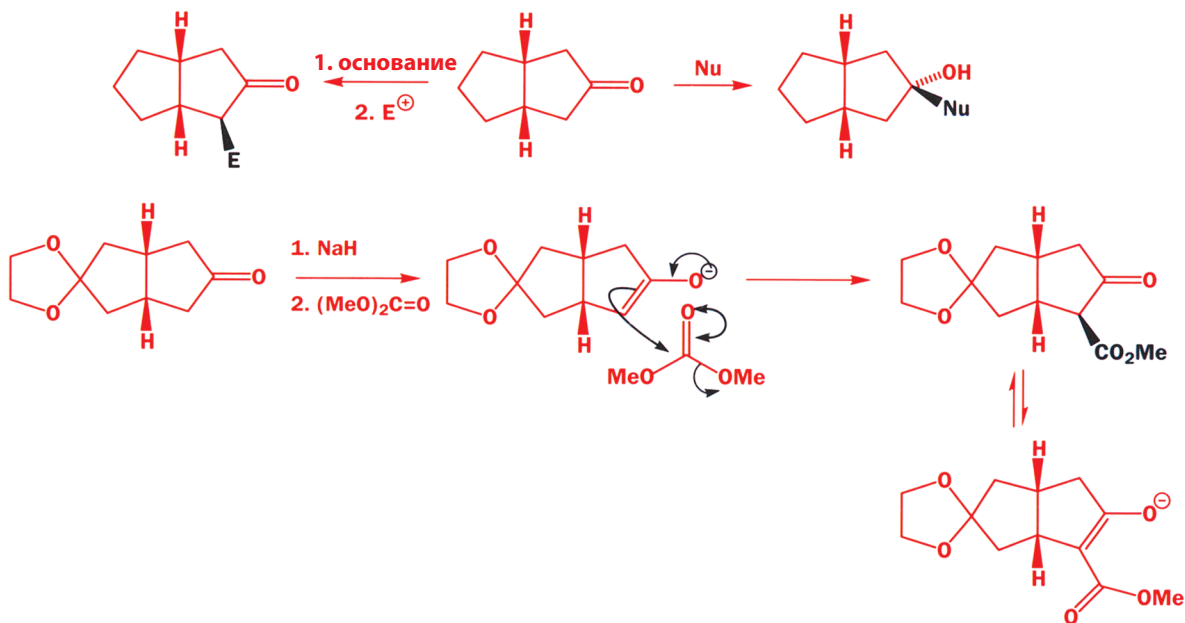


Легко понять, как происходит равновесное превращение: енолят-ион может протонироваться с «верхней» или «нижней» стороны, но *почему* вторая структура оказывается предпочтительной? Это типичный пример термодинамического контроля реакции, и наблюдаемое смещение равновесия происходит из-за «замаскированного» *цис*-соединения циклов. Поскольку бицикл более устойчив в том случае, если он содержит два *цис*-соединенных пятичленных цикла, атом азота слабо (только слабо, поскольку он является частью амидной группы) пирамидализован в этом направлении.



Молекула «сложена» по связи C–N, общей для обоих циклов. Она похожа на полуоткрытую книгу, которую вы положили на стол обложкой вверх. Сложноэфирная группа предпочитает располагаться в свободном пространстве на внешней стороне сложенных циклов, а не быть «запертой» внутри них.

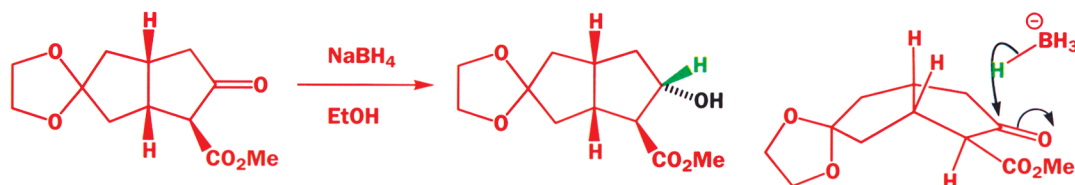
Это ключ к пониманию реакций *цис*-соединенных бициклических систем: все процессы происходят на внешней стороне молекулы (на «обложке книги»). Нуклеофилы присоединяются к карбонильным группам с внешней стороны, еноляты реагируют с алкилгалогенидами или акцепторами Михаэля с внешней стороны, и алкены реагируют с пероксикислотами с внешней стороны, т. е.



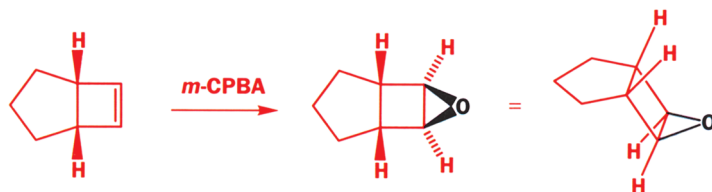
с той же самой стороны, с какой находятся заместители в месте соединения циклов. Циклы сложены относительно этих заместителей, так что они оказываются на внешней стороне системы.

Примером может служить ацилирование (гл. 28) енолята кетоацетала, показано на с. 536. Молекула сложена в направлении вниз, а енолят практически плоский. Присоединение преимущественно происходит с внешней стороны, хотя стереохимия конечного продукта контролируется термодинамически вследствие обратимой енолизации продукта. Но каково бы ни было объяснение, показанная черным цветом сложноэфирная группа предпочитает располагаться на внешней стороне бициклической системы.

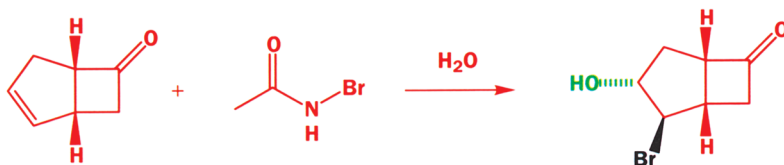
Восстановление полученного кетона также протекает исключительно с внешней стороны, но здесь образующаяся ОН-группа «выталкивается» во внутреннее положение. Атака с внутренней стороны в этой молекуле очень затруднена пространственно, поскольку один из ацетальных атомов кислорода лежит на пути подхода реагента. Далее вы увидите еще несколько примеров, показывающих, как «заставить» заместители расположиться с внутренней стороны *цис*-конденсированной системы.



Простой пример – эпоксицирование циклобутена, конденсированного с пятичленным циклом. Это очень жесткая система, и атака протекает исключительно по внешней стороне с образованием простого эпоксида с высоким выходом.

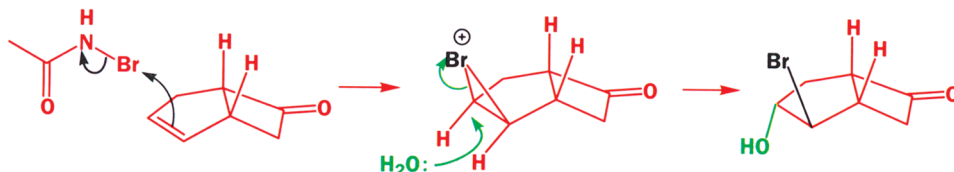


Эпоксицирование протекает *цис*-стереоспецифично: обе новые связи С–О должны располагаться с одной стороны разрывающейся двойной связи. Но в гл. 20 приводились также примеры *транс*-стереоселективных реакций электрофильного присоединения к алкенам, многие из которых протекали с промежуточным образованием бромониевого иона. При стереоспецифичном *транс*-присоединении к *цис*-конденсированному бициклическому алкену электрофил должен сначала присоединяться с внешней стороны «книжки», после чего нуклеофил вынужден присоединяться с внутренней стороны. Ярким примером может служить реакция, протекающая при обработке показанного ниже на схеме 4/5-конденсированного ненасыщенного кетона N-бромацетамидом в воде.

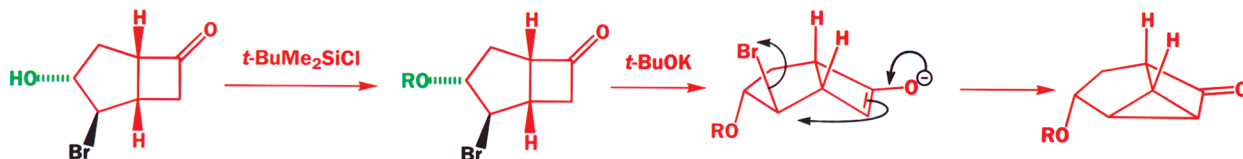


■ N-Бромацетамид служит источником электрофильного Br.

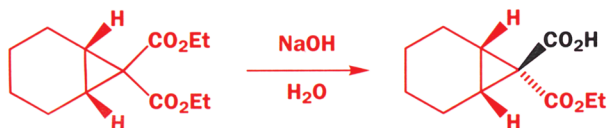
Бромониевый ион образуется на внешней стороне жесткой структуры. Но тогда для суммарного *транс*-присоединения вода вынуждена присоединяться с внутренней стороны. Будучи и стереоспецифичной (*транс*-присоединение), и стереоселективной (бромониевый ион образуется с внешней стороны), эта реакция протекает также и региоселективно в смысле направления атаки бромониевого иона водой. Молекула воды должна подходить с внутренней стороны, но при этом она атакует наименее стерически затрудненный конец бромониевого иона, располагаясь возможно дальше от «корешка полуткрытой книги».



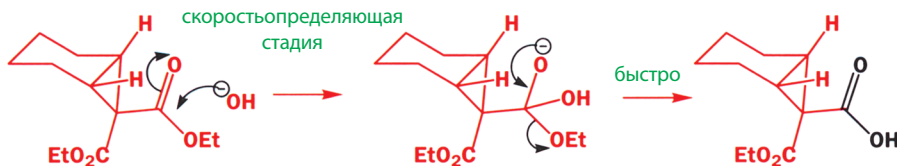
После защиты OH-группы обработка основанием приводит к замыканию трехчленного цикла с образованием чрезвычайно напряженной молекулы. Кетон образует енолят, а этот енолят внутримолекулярно атакует алкилбромид с замыканием трехчленного цикла. Двойная связь в еноляте располагается подходящим образом, чтобы атаковать связь C–Br с противоположной стороны, поскольку молекула согнута по центральной связи C–C.



Селективность атаки по внешней/внутренней стороне может приводить к различию в реакционной способности между двумя расположенными по разные стороны молекулы одинаковыми функциональными группами. Приведенный ниже *цис*-конденсированный бициклический сложный эфир может показаться вначале симметричным, но гидролиз приводит к сохранению одной из сложноэфирных групп, тогда как другая превращается в карбоксильную.



Гидролизуется только сложноэфирная группа, находящаяся на внешней стороне, – на той же стороне, что и атом водорода в месте соединения циклов. При гидролизе сложных эфиров стадия, определяющая скорость, – это атака гидроксид-иона, при которой функциональная группа увеличивается в размере. Такая реакция должна протекать намного легче для доступной внешней CO₂Et-группы, чем для внутренней группы в «полуткрытой книге».

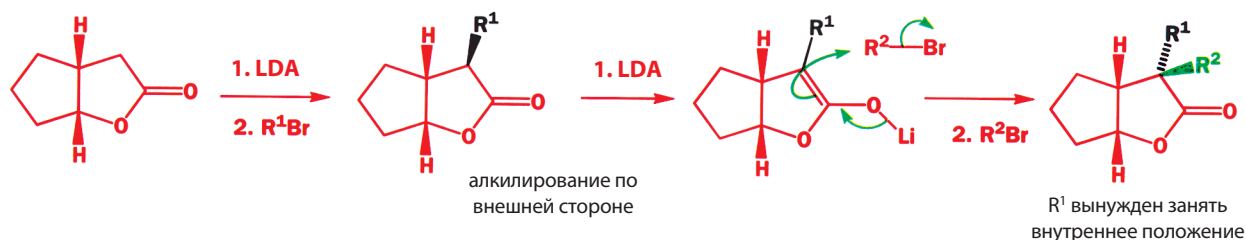


Полученная молекула содержит трех-, четырех- и пятичленные циклы, конденсированные в трициклическую каркасную структуру. Это не предел для каркасных структур. В гл.15 (т. 1) вы видели молекулу тетра-*трет*-бутилтетраэдрана, а в гл. 37 (т. 3) мы покажем вам, как получают такие молекулы, как кубан.



кубан

В результате наибольшая из двух групп оказывается на внутренней стороне! Можно осуществить это и другим способом. При алкилировании енолята бициклического лактона показанная черным цветом алкильная группа, как и ожидалось, оказывается на внешней стороне. Но что произойдет, если мы повторим алкилирование, используя алкилирующий реагент с другой алкильной группой? Новый енолят будет плоским, и стереохимическая информация при енольном атоме углерода будет потеряна. Новая молекула алкилгалогенида станет присоединяться с внешней стороны молекулы (заместитель зеленого цвета на схеме) и выталкивать уже присутствующую алкильную группу во внутреннее положение.



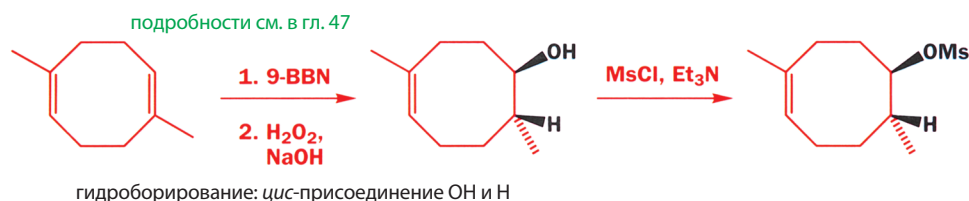
Если вы захотите поменять местами эти две группы, то следует просто вводить их в обратном порядке. Та группа, которая вводится первой, в результате оказывается на внутренней стороне; та, которая вводится второй, — на внешней.

Прежде чем мы перейдем к *цис*-декалинам, покажем здесь последовательность реакций, в начале которой находится симметричный восьмичленный цикл без асимметрических центров, а в конце — молекула с двумя конденсированными пятичленными циклами, содержащими пять асимметрических центров. Все реакции протекают стереоспецифично, и в некоторых из них стереоселективность контролируется *цис*-конденсированными циклами.



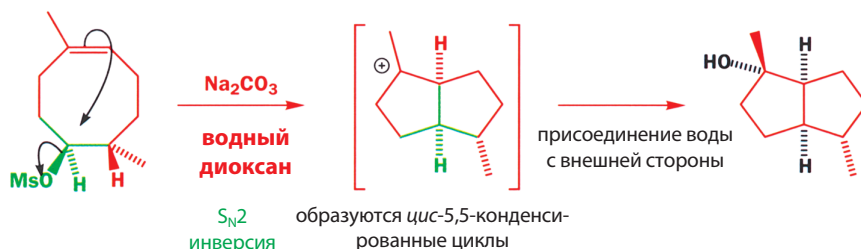
На первой стадии проводят реакцию, с которой вы еще не знакомы: такие реакции будут рассмотрены в гл. 47. Пока вам достаточно знать, что реагент [борсодержащее соединение, называемое 9-борабициклононаном (9-BBN)] гидратирует одну из двойных связей, региоселективность этой реакции противоположна той, что наблюдается при использовании кислоты или Hg^{2+} (гл. 20), и данная реакция стереоспецифична (H и OH присоединяются в *цис*-положении). Образовавшийся спирт ацилируют, превращая в мезилат (с. 55) обычным способом. В результате мы стереоспецифично вводим в молекулу H и OMs-группу в *цис*-положении друг к другу.

■ Это реакция гидроборирования. Источником кислорода служит пероксид водорода, используемой для обработки реакционной смеси. Вы можете прочитать более подробно о 9-BBN и узнать его структуру в гл. 47 (т. 3 с. 472).



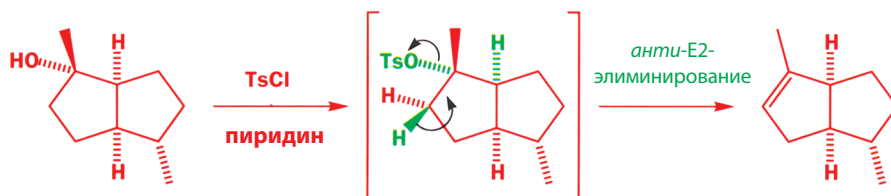
Если вам сложно убедиться в том, что реакция протекает с инверсией, взгляните на углеродный атом цикла, выделенный зеленым цветом. Уходящая OMs-группа отщепляется от него по направлению к вам, новая связь образуется с противоположной, задней стороны цикла, более или менее под углом 180° к связи со «старой» OMs-группой, а остающиеся три связи приспосабливаются к этому путем «инверсии», похожей на выворачивание зонтика.

Теперь мы добрались до первой действительно интересной стадии. Вторая двойная связь вступает во внутримолекулярную S_N2 -реакцию, замещая мезилат. Реакция протекает с инверсией и образованием двух конденсированных пятичленных циклов. Конечно, образуются *цис*-соединенные циклы.



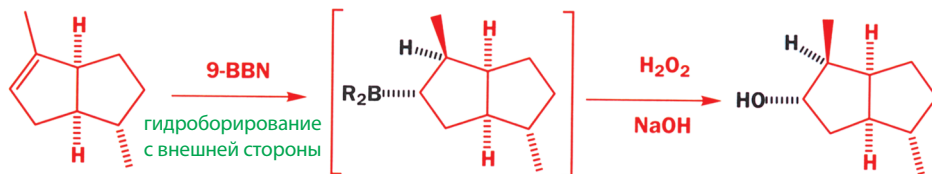
Образующийся в результате третичный катион реагирует с добавляемой в реакционную смесь водой. Один новый асимметрический центр образуется в результате циклизации, а другой – в результате реакции с водой. При циклизации молекула предпочитает складываться таким образом, чтобы образующиеся циклы были *цис*-конденсированными.

Присоединение воды к катиону протекает с внешней стороны, но в действительности это неважно, так как этот асимметрический центр в дальнейшем будет потерян. При обработке TsCl происходит *E2-анти*-элиминирование. Единственный протон в *анти*-положении к OTs-группе – это атом водорода при углеродном атоме, удаленном от места соединения циклов, и именно в этом месте и образуется новая двойная связь.



Другой особенностью гидроборирования, показанной здесь и обсуждаемой в гл. 47, является сохранение конфигурации при замещении B на O на второй стадии. Подробнее о механизме см. т. 3, с. 474.

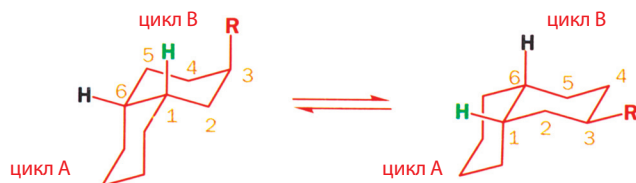
Наконец, проводят второе региоспецифичное гидроборирование по внешней стороне согнутой молекулы с использованием 9-BBN. В результате этой реакции возникают еще два асимметрических центра, и всего их становится пять.



цис-Декалины: *цис*-соединенные шестичленные циклы

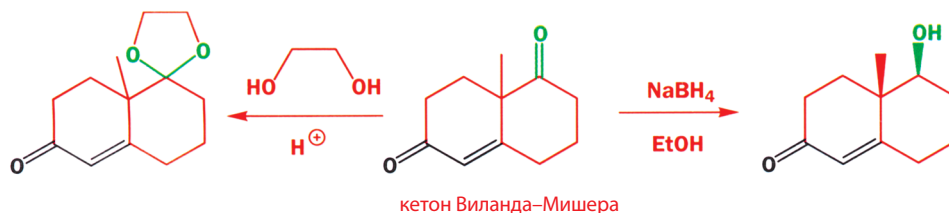
Прежде всего коротко напомним конформацию *цис*-декалина (см. гл. 18). В отличие от жесткого *транс*-декалина в этом случае существует быстрое равновесие между двумя формами, в которых оба цикла имеют конформацию кресла. Благодаря конформационной подвижности молекул заместители меняют свою конформацию. Заместитель R аксиальный в цикле В в первой конформации, но экваториальный во второй. Атомы H в местах соединения циклов всегда аксиальные в одном цикле и экваториальные во втором. Показанный

зеленым цветом атом водорода экваториальный в цикле А и аксиальный в цикле В в первой конформации, и занимает противоположные положения во второй. Конечно, атомы водорода в местах соединения циклов находятся в *цис*-положении относительно друг друга. В данном случае вторая конформация предпочтительнее, поскольку группа R становится в ней экваториальной.

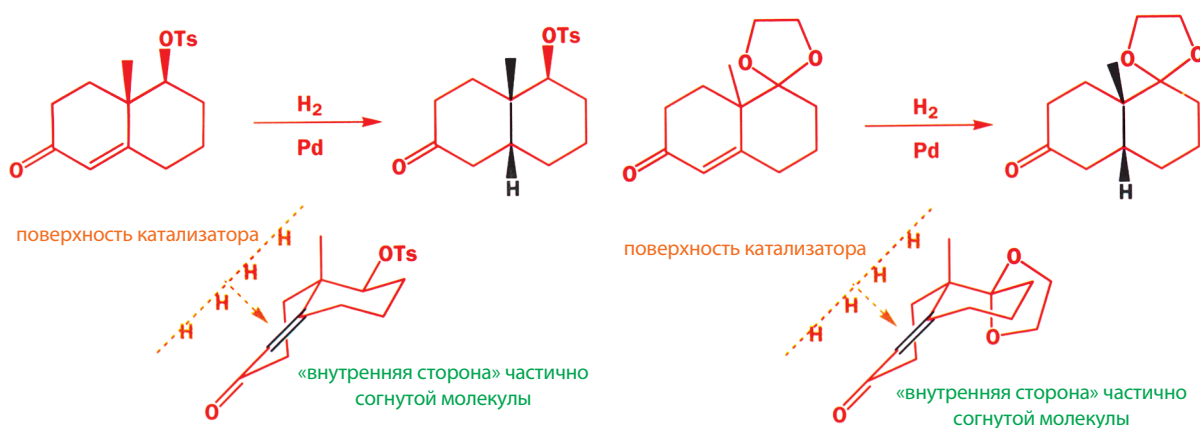


■ Синтез этого кетона см. в гл. 29, с. 399.

Стандартная реакция образования замещенных декалинов – аннелирование по Робинсону (гл. 29). Доступным продуктом аннелирования по Робинсону является кетоненон, называемый иногда **кетон Виланда–Мишера**, и широко используемый в синтезе стероидов. Несопряженную кетогруппу можно защитить или восстановить, не затрагивая более устойчивый сопряженный енон.

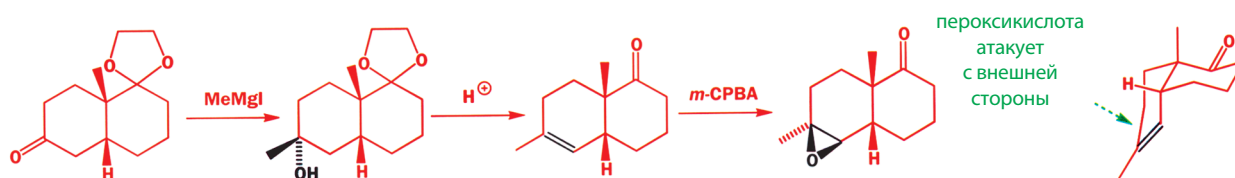


При восстановлении любого из этих продуктов водородом на Pd-катализаторе (спирт сначала переводят в тозилат) образуется *цис*-декалин. Выше мы показали, что этот тип енонов можно также восстановить металлическим литием в жидком аммиаке, и тогда образуется более устойчивый *транс*-декалин.

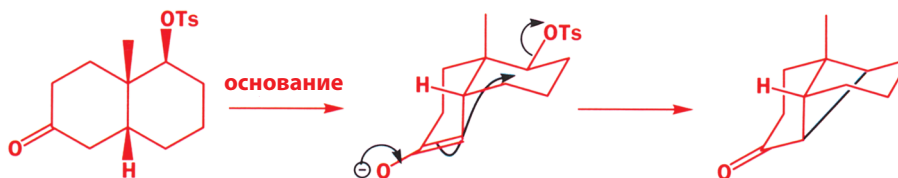


цис-Декалин образуется потому, что енон, хотя он почти плоский, имеет немного складчатую форму. Конформационное изображение каждой из этих молекул показывает, что верхняя поверхность более способна связываться с плоской поверхностью катализатора. Каждый из этих продуктов вступает в интересные стереоселективные реакции. Кеталь можно превратить в алкен присоединением реактива Гриньяра с последующим E1-элиминированием, а затем эпексидированием. Все процессы происходят, как и ожидается, с

внешней стороны, и в результате метильная группа на стадии эпексидирования вытесняется на внутреннюю сторону.

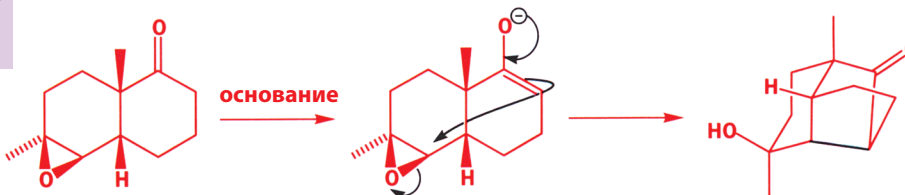


Обработка другого продукта, кетотозилата, основанием, приводит к внутримолекулярному алкилированию енолята: циклизации с внутренней стороны молекулы, которая в действительности является реакцией замыкания четырехчленного цикла. Реакцию легко представить, изобразив конформационные диаграммы, но структуру продукта реакции нельзя удовлетворительно изобразить в плоскости бумаги.



Обратите внимание на следующее: чтобы циклизация стала возможной, правый цикл (см. схему) исходного соединения должен перейти в конформацию ванны. Это не лучший вариант, но он все же предпочтительнее любой межмолекулярной реакции.

Подобная реакция протекает и с эпоксидом, и в результате получается красивая каркасная структура. Здесь образуется пятичленный цикл, но принцип реакции тот же, что и раньше: циклизация с образованием связи на внутренней стороне «полусогнутой» молекулы. Только при этом могут образоваться новые асимметрические центры.



• Выводы: стереоселективные реакции, протекающие в *цис*-конденсированных циклах

1. Реакции, протекающие по внешней стороне:

- нуклеофильное присоединение к карбонильной группе в цикле;
- реакции енолятов этих же кетонов с электрофилами: алкилгалогенидами, альдолями, присоединение по Михаэлю;
- *цис*-присоединение к циклическим алкенам: гидрирование, гидроборирование, эпексидирование.

2. Реакции, протекающие по внешней и внутренней стороне:

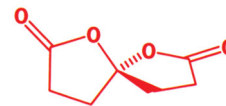
- *транс*-присоединение к циклическим алкенам: бромирование, раскрытие эпоксидов.

3. Реакции, протекающие по внутренней стороне:

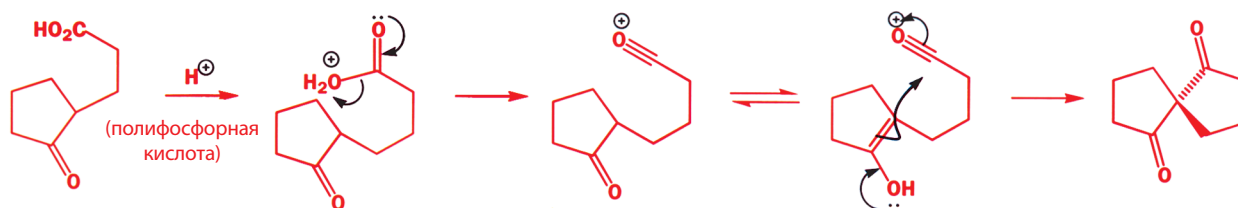
- образование связей между двумя атомами бициклической системы.

Спироциклические соединения

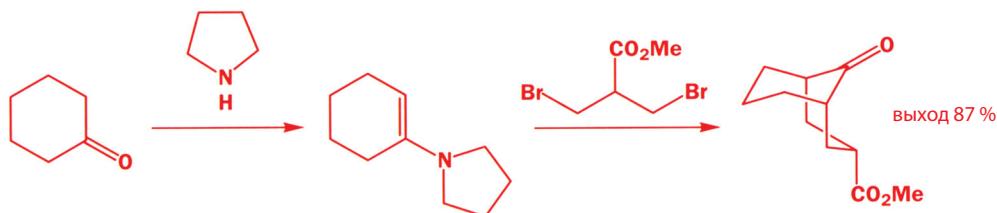
Циклы спироциклических соединений имеют один общий тетраэдрический атом. Это означает, что части циклов, примыкающие к общему атому, взаимно ортогональны. Даже выглядящие симметричными молекулы неожиданно оказываются хиральными. Например, показанное на полях соединение не совпадает со своим зеркальным отображением. Его хиральность очень похожа на хиральность аллена.



Может показаться, что соединения этого типа достаточно трудно получить, но на самом деле некоторые простые представители получить очень легко. Циклизация приведенной ниже кетокислоты под действием полифосфорной кислоты приводит к спироциклическому дикетону.

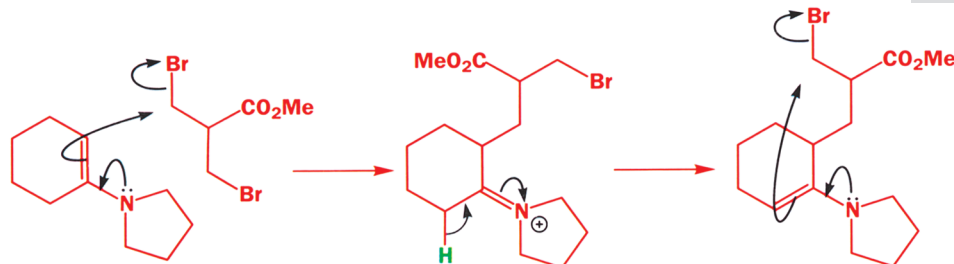


Спироциклическое соединение получается потому, что в кислом растворе преимущественно образуется более замещенный енол. Однако при проведении реакции с использованием енамина предпочтительно образуется мостиковый продукт.



После проведения первого алкилирования енамин вновь предпочтительно образуется с менее замещенной стороны карбонильной группы, и поэтому второе алкилирование протекает по другой стороне кетогруппы по сравнению с первым. Образование спироциклического соединения при этом еще менее вероятно, так как в этом случае должен был бы получиться четырехчленный цикл.

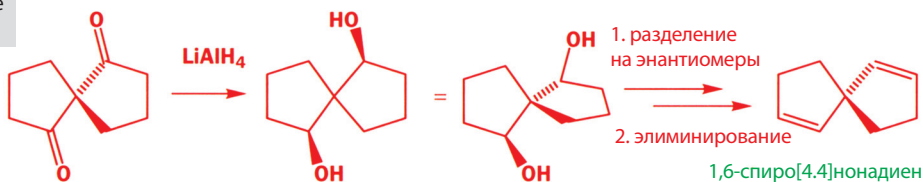
■ Наименее замещенный енамин обычно предпочтителен по сравнению с более замещенным (см. с. 285).



В случае спироциклических соединений намного труднее передать стереохимическую информацию от одного цикла к другому, поскольку циклы ортогональны. Тем не менее некоторые реакции неожиданно оказываются стереоселективными. Одна из таких реакций – восстановление спироциклического дикетона, который описан выше. Его обработка LiAlH_4 приводит

В гл. 16 (т. 1) мы уже объясняли, что когда вы определяете, будет ли соединение хиральным, следует искать плоскость симметрии, а не асимметрический центр.

к одному изомеру спироциклического диола. Диол был выделен и использован для получения очень простого спиродиена (в виде чистого энантиомера). Этот диен хирален (хотя он и не содержит асимметрического центра), поскольку не имеет плоскости симметрии.



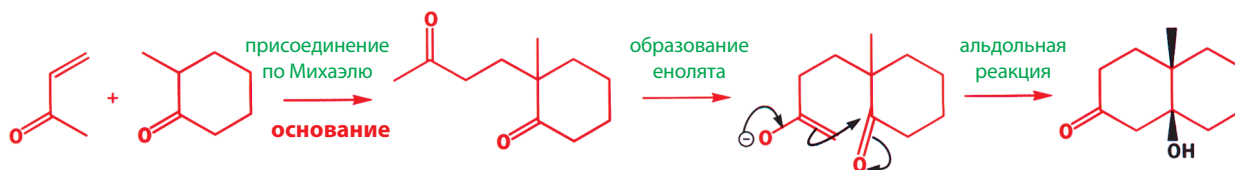
Реакции, протекающие через циклические интермедиаты или циклические переходные состояния

Циклы так хороши для контролирования стереохимии (как вы уже заметили), что стоит использовать их даже там, где их наличие в действительности не требуется в конечных продуктах, просто чтобы обеспечить высокий уровень стереохимического контроля. Далее в этой главе мы рассмотрим использование для стереохимического контроля «временно возникающих» циклов: это или циклические промежуточные соединения в синтезе, или циклические интермедиаты реакций, или даже просто циклические переходные состояния. Все они обеспечивают хороший стереоконтроль. Мы сконцентрируем внимание на примерах, в которых образование цикла обращает обычную стереоселективность и приводит к получению неожиданных результатов.

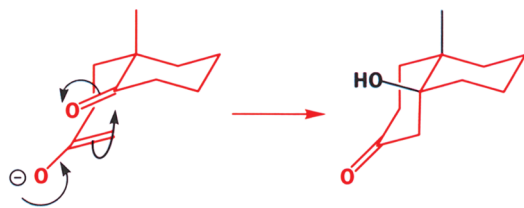
Связанные функциональные группы могут реагировать только с одной стороны молекулы

Вошедший в поговорку осел погиб от голода, находясь между двумя охапками сена, поскольку он не мог решить, к какой из них подойти первой. Если бы осел был привязан к столбику поблизости от одной из охапок, он просто не мог бы подойти к другой, и все закончилось бы хорошо.

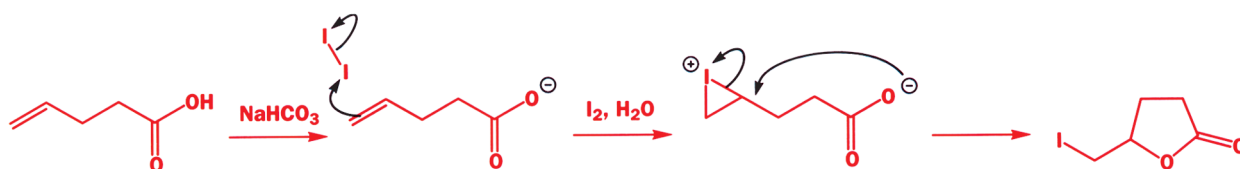
Этот принцип часто применим и к молекулам. Если нуклеофил соединен с карбонильной группой короткой цепочкой ковалентных связей, для него может оказаться возможным атаковать карбонильную группу только с одной стороны. В качестве примера приведем реакцию аннелирования по Робинсону. Первая стадия – присоединение по Михаэлю – создает асимметрический центр, но не определяет относительную стереохимию. Только вторая стадия, альдольная циклизация – определяет стереохимию соединения циклов.



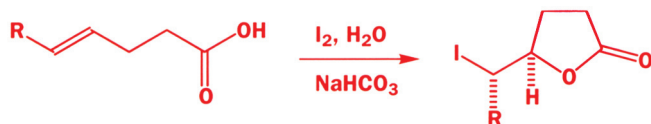
Цепь, содержащая енолят, «привязана» к атому, соседнему с атомом углерода карбонильной группы другого цикла. Енолят поэтому может легко атаковать карбонильную группу с той стороны, к которой присоединена содержащая его углеродная цепь, с образованием устойчивого кресловидного переходного состояния. Атака с другой стороны кетогруппы (с образованием *транс*-декалина) намного более затруднена, хотя она и могла бы привести к образованию термодинамически более устойчивого продукта.



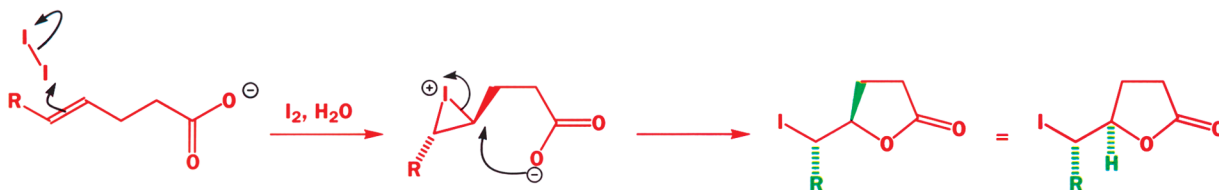
Это не очень хороший пример, поскольку альдольный продукт обычно подвергается дегидратации, и второй асимметрический центр при этом теряется. Более важны те примеры, в которых цикл образуется, но может далее быть разорван. Одним из лучших примеров реакций этого типа может служить иодлактонизация, с которой вы уже встречались в гл. 20. Напоминаем вам, что лактонизация заключается в обработке несопряженной ненасыщенной кислоты иодом в водном растворе NaHCO_3 , в результате чего образуется иодлактон.



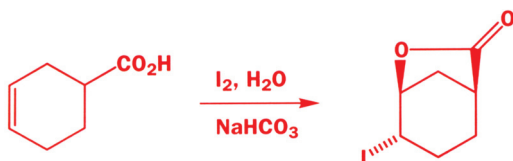
Реакция циклизации – типичная двустадийная реакция электрофильного присоединения к алкену (гл. 20) с атакой нуклеофила по более замещенному концу промежуточно образующегося галогенид-иона. Иодид-ион раскрывается в стереоспецифичной $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакции, и стереохимия алкена определяет стереохимию конечного продукта.



Исходная кислота содержит *E*-двойную связь, которая образует *транс*-иодид-ион. При атаке карбоксилат-аниона на иодид-ион происходит инверсия конфигурации, и мы изобразили на схеме, что нуклеофил приближается под углом 180° к уходящей группе, а обе двойные связи располагаются в плоскости бумаги. В результате этой стереоспецифичной реакции образуется единственный диастереомер иодлактона.

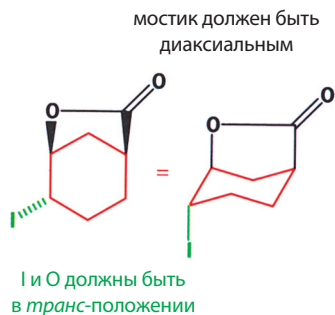


Приведенный ниже пример иллюстрирует стереоселективность иодлактонизации циклических соединений.



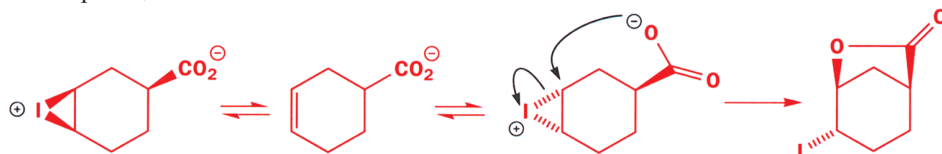
■ Как получить использованный в качестве исходного соединения ненасыщенный шестичленный цикл, описано в гл. 35 (т. 3).

► Попробуйте собрать модели (или просто нарисовать) молекул с аксиально-экваториальным или экваториально-экваториальным мостиком между этими двумя атомами углерода, и вы убедитесь, что это невозможно.

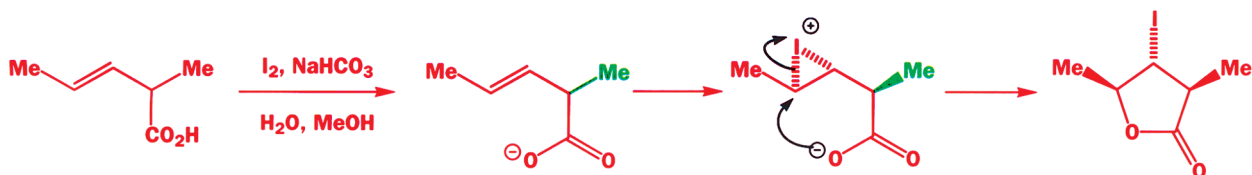


Отношение между двумя асимметрическими центрами первоначального алкена не обсуждается: это вопрос стереоспецифичности. Наиболее интересный вопрос возникает в связи с третьим центром. Можно было бы просто сказать, что показанная структура является единственно возможной. Лактонный мостик может существовать только в том случае, если он будет диаксиальным (и следовательно, *цис*), а атомы O и I должны иметь *транс*-расположение.

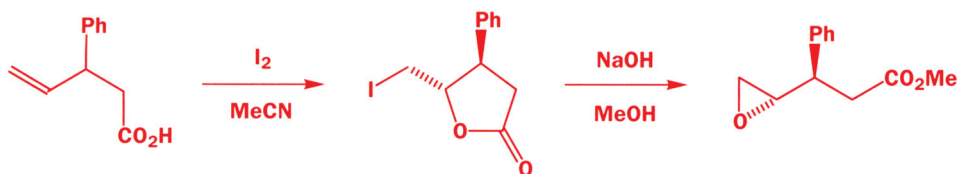
Но интересно посмотреть также, как образуется продукт реакции, поскольку это может помочь при рассмотрении не столь очевидных реакций. Группа $-\text{CO}_2\text{H}$ слишком удалена от реакционного центра, чтобы вызывать достаточно сильное различие двух сторон двойной связи и привести к атаке иода только по одной из них. Более разумное объяснение заключается в том, что иод обратимо атакует обе стороны двойной связи, но только один из иодониевых ионов, в котором I и CO_2H -группа находятся в *транс*-положении друг к другу, может циклизироваться. Это еще раз подтверждает общее правило: иодлактонизация является обратимой, термодинамически контролируемой реакцией.



Один из наиболее простых примеров с участием ациклических соединений представляет приведенная ниже реакция 2-метилбут-3-еновой кислоты, которая циклизуется, давая с выходом >95 % единственный иодлактон с тремя асимметрическими центрами. Два из них возникают в результате стереоспецифичного *транс*-присоединения к *E*-алкену, но стереохимия третьего асимметрического центра показывает, что в конформации, в которой происходит циклизация, иод атакует сторону двойной связи, противоположную показанной зеленым цветом метильной группе.

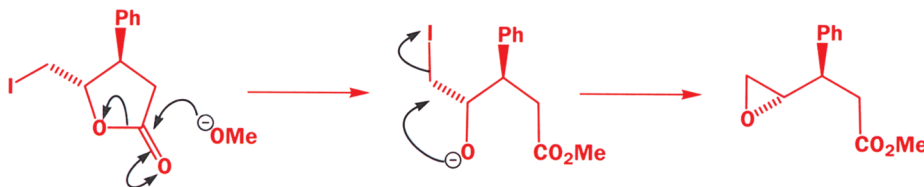


В данной главе мы мало говорили о стереоселективном превращении одного цикла в другой, но сейчас мы исправим это упущение. Иодлактонизация терминального алкена с асимметрическим центром при соседнем с двойной связью углеродном атоме настолько же (если не более) стереоселективна, как и в только что рассмотренном примере. Две боковые цепи в цикле в конце концов, как и следовало ожидать, оказываются в *транс*-положении. Это результат стереоселективности протекания реакции, поскольку исходный алкен не имеет геометрических изомеров.

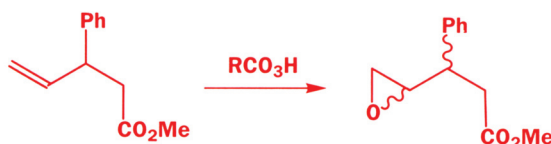


выход 97 %, *транс* : *цис* = 10 : 1

Реакция образующегося иодлактона с метанольным раствором щелочи стереоспецифично превращает его в метиловый эфир эпоксикислоты. Здесь не происходит изменения стереохимии: метилат-анион раскрывает лактонный цикл, и образующийся окси-анион вступает во внутримолекулярную S_N2 -реакцию с первичным алкилиодидом.

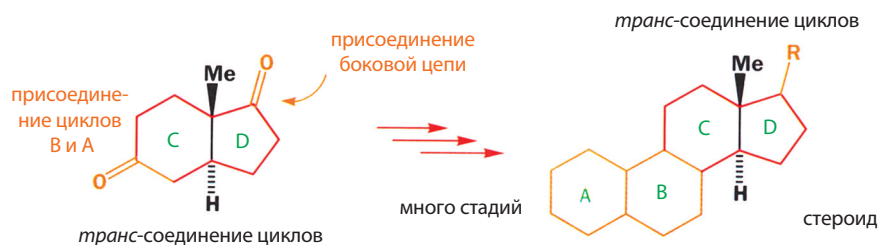


Более очевидным путем получения этого эпоксида могло бы быть эпексидирование сложного эфира исходной ненасыщенной карбоновой кислоты. Однако стереоселективность этой реакции никогда даже не приближается к стереоселективности реакции иодлактонизации. Мы вернемся к этому вопросу при обсуждении реакций ациклических систем в гл. 34.

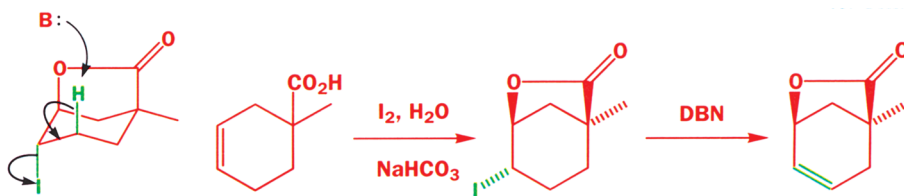


Основной проблемой в синтезе стероидов является создание системы 5/6-*транс*-конденсированных циклов, содержащей две кетогруппы и четвертичный атом углерода в месте соединения циклов. «Привязывание» реагирующей группы может решить эту проблему, и мы представим два подхода к созданию такой системы: один – с использованием лактона, полученного при реакции иодлактонизации, и другой – с использованием атома серы.

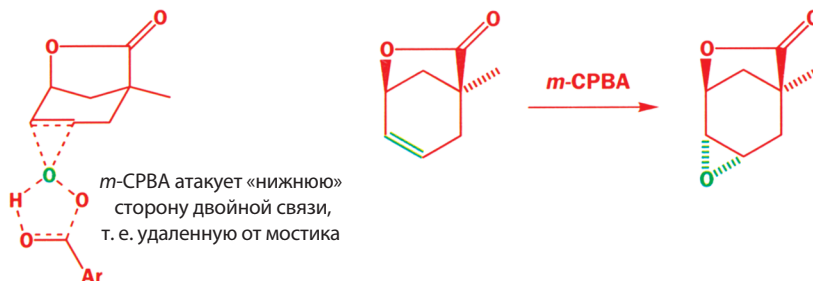
■ Краткое введение в химию стероидов было дано в гл. 18, с. 31. В гл. 49 (т. 3) приводится более подробное обсуждение.



Лактонная группа хороша в качестве временно вводимой группы, поскольку ее можно гидролизовать или восстановить с разрывом цикла по связи C–O, и при этом в первоначальной структуре образуется новый асимметрический центр. В показанной последовательности лактон, полученный реакцией иодлактонизации, контролирует всю последующую стереохимию молекулы двумя способами: фиксируя конформацию одной из образующихся кресловидных форм (и таким образом вынуждая иод располагаться аксиально) и блокируя одну из сторон цикла. Реакция иодлактонизации очень похожа на ту, что мы приводили на с. 545. Затем в молекулу вводится двойная связь посредством реакции E2-элиминирования полученного иодида. Эта стереоспецифическая реакция требует антиперипланарного расположения атомов H и I, и поэтому в ней может участвовать только соседний аксиальный водородный атом. Более того, реакция по другому положению приводила бы к образованию двойной связи в голове моста.



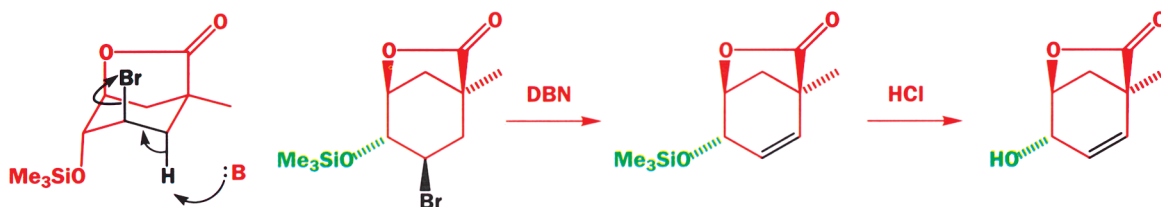
Получившаяся двойная связь блокирована по своей «верхней» стороне мостиком, и поэтому реакция *цис*-присоединения, например эпексидирование, будет протекать исключительно по «нижней» стороне.



Теперь эпексид раскрывается под действием HBr, образуя единственно возможный *транс*-диаксиальный продукт (гл. 18). В этой стереоспецифичной реакции наиболее важную роль играет мостик. Его роль состоит в фиксировании конформации цикла, в результате чего бромид-ион вынужден атаковать молекулу с «верхней» стороны. Гидроксильную группу защищают образованием силилового эфира.

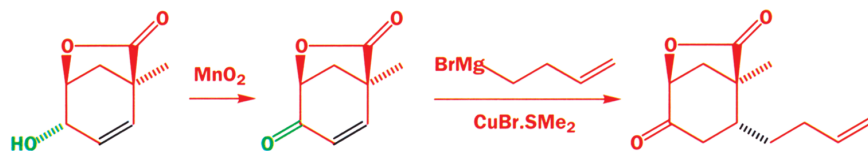


Вы видите, как вводятся в цикл функциональные группы? Синтетическую значимость процесса расширяет возможность второго элиминирования, также под действием DBN, в котором теперь может участвовать только соседний аксиальный атом водорода: образование двойной связи в голове моста невозможно. Защитную силильную группу удаляют действием кислоты.

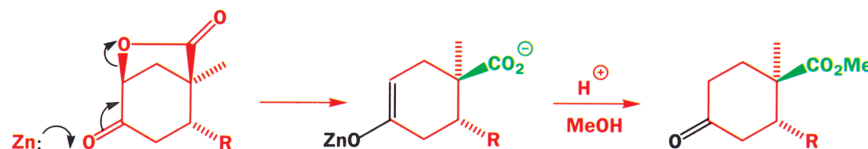


Следующая важная реакция – присоединение по Михаэлю, поэтому спирт следует сначала окислить в кетон. Поскольку это аллильный спирт, для окисления можно использовать диоксид марганца. Цикл после этого оказывается уплощенным, так как он теперь содержит три тригональных атома. Далее

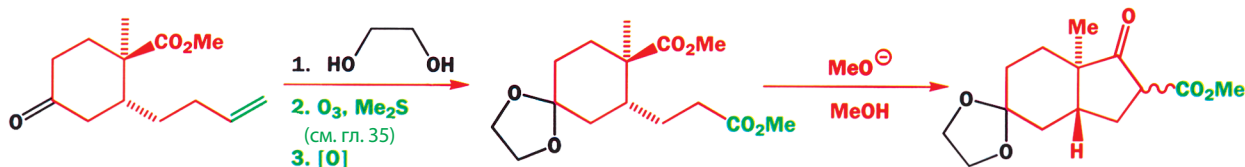
следует стадия присоединения бут-3-енильного реактива Гриньяра, катализируемого солью Cu(I), которая способствует сопряженному присоединению. Как обычно, при сопряженном присоединении образуется аксиальный продукт. Мы уже видели, что он образуется легче, и, кроме того, в данном случае это направление подхода реагента не блокировано мостиком.



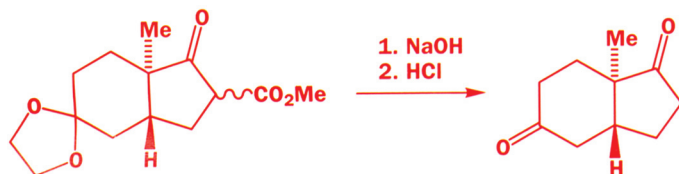
Мостик выполнил свою роль, и его удаляют восстановлением металлическим цинком. Эта реакция – отщепление уходящей группы от атома углерода, соседнего с карбонильной группой. В данном случае цинк удаляет аксиальную карбоксилатную группу. Возникающую в результате реакции карбоксильную группу этерифицируют.



Последняя стадия процесса показана ниже. Кетогруппу защищают, а двойную связь окисляют до карбонильной группы, отщепляя один атом С (реакция озонлиза, вы встретитесь с ней в гл. 35, т. 3). Эфир дикарбоновой кислоты можно циклизовать в реакции сложноэфирной конденсации Кляйзена. Асимметрические центры в цикле не затрагиваются ни в одной из этих реакций, так что в результате должны получаться *транс*-соединенные циклы.



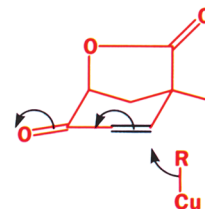
На заключительной стадии после гидролиза сложного эфира продукт декарбоксилируют действием HCl и удаляют защитную группу. Как мы говорили ранее, получить *транс*-5/6-конденсированную циклическую систему нелегко. В приведенной последовательности образование *транс*-конденсированных циклов является результатом введения блокирующего лактонного мостика.



«Привязывание» серосодержащей группы

Еще более удобным является «привязывание» реагента к циклической молекуле через атом серы, поскольку серосодержащую группу можно полностью удалить никелем Ренея (который восстанавливает связь C–S до C–H). Наличие атома серы делает такую структуру легкой для сборки. На схеме показана суть данного метода.

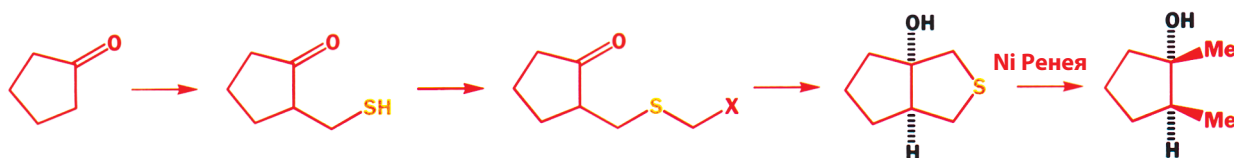
Диоксид марганца – реагент, окисляющий аллильные или бензильные гидроксильные группы в кетогруппы.



аксиальное присоединение

Эта реакция может показаться новой, но вспомните реакцию Реформатского (гл. 21). В обоих случаях из карбонильного соединения, имеющего при соседнем с группой C=O атоме углерода хорошую уходящую группу, образуется цинковый енолят.

Использование никеля Ренея описано в гл. 24, вы встретитесь еще раз с этим реагентом в гл. 46 (т. 3).



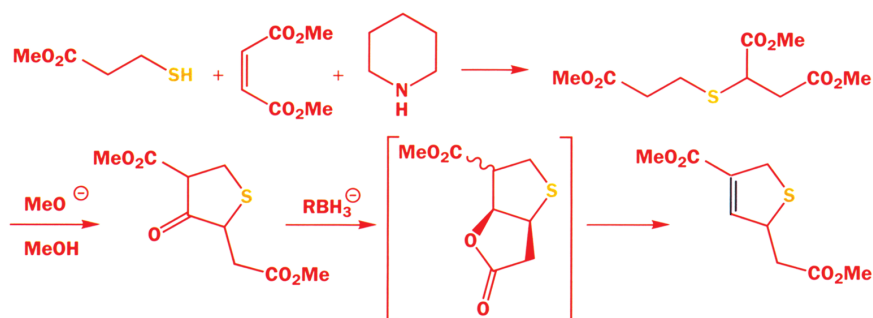
В этом втором синтезе проблемных *транс*-конденсированных циклов стероидов идея состоит в получении пятичленного цикла сложноэфирной конденсацией Кляйзена и определении стереохимии дальнейших реакций путем «привязывания» группы с атомом серы в *цис*-положении. Мы можем легко представить этот процесс в терминах «разбиений» (гл. 30). *цис*-Углеродные атомы, показанные на рисунке черными кругами, следует соединить атомом серы.



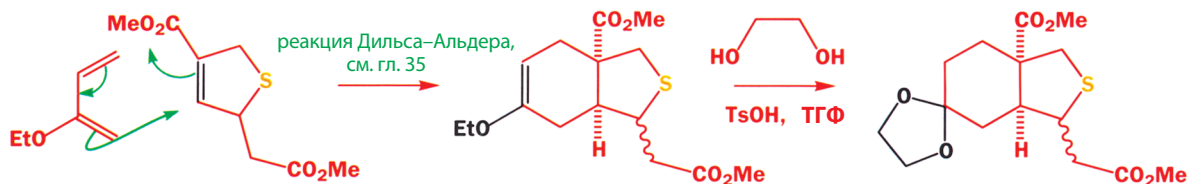
► Убедитесь, что вы можете написать механизмы реакций данной последовательности за исключением реакции Дильса–Альдера (гл. 35, т. 3). Это будет составлять предмет одной из задач в конце данной главы.

► Интерпретация этих реакций будет одной из задач, которую мы рассмотрим в гл. 35 (т. 3).

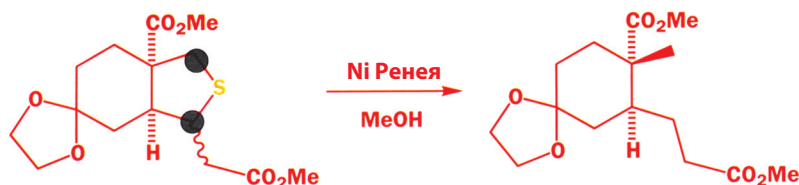
Для получения серосодержащего гетероцикла используются реакции, которые вы уже встречали раньше. Сначала получают пятичленный циклический кетон, который восстанавливают, лактонизируют и проводят элиминирование.



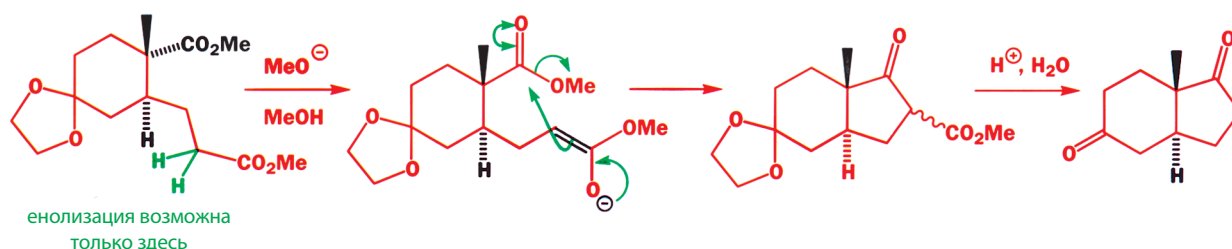
Следующая стадия – реакция Дильса–Альдера, которая будет рассмотрена в гл. 35 (т. 3). Мы не будем проводить здесь подробного обсуждения, а просто приведем реакцию, отметив только, что продукт обязательно имеет *цис*-5/6-соединение циклов.



Теперь цикл создан, конфигурация двух необходимых асимметрических центров фиксирована, и можно удалить атом серы действием никеля Реня. Третий асимметрический центр с неопределенной конфигурацией становится при этом CH_2 -группой, так что отсутствие стереоконтроля при его образовании в реакции Дильса–Альдера неважно.



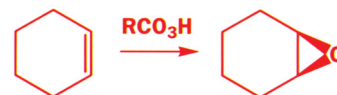
Сложноэфирная конденсация Кляйзена включает атаку единственного возможного енолята на единственную возможную карбонильную группу. Стереохимия соединения циклов при этой реакции не может измениться, и две сложноэфирные группы, которые занимали *транс*-положения в исходном соединении, имеют *транс*-конфигурацию и в продукте реакции.



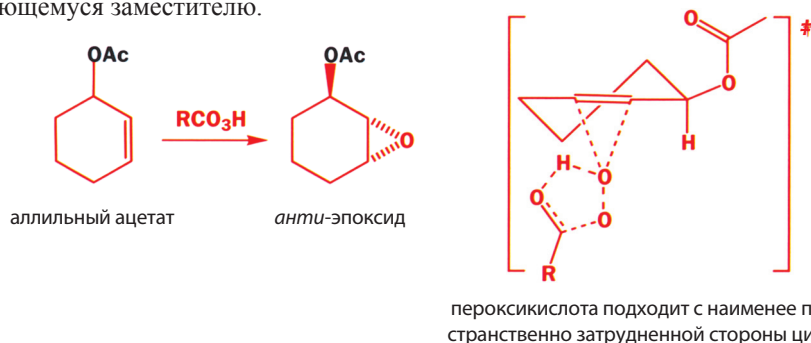
Образование циклического переходного состояния может обращать обычную стереоселективность

Мы рассмотрели, что происходит, когда стереохимия контролируется присутствием цикла в исходном соединении или образованием цикла в промежуточном соединении. В этом заключительном разделе мы приведем некоторые примеры стереоселективности, возникающей в результате образования цикла на очень короткое время – в реакциях, протекающих через циклическое переходное состояние.

Начнем с реакций эпексидирования. Конечно, в них образуются циклы, и вы видели в гл. 20 эпексидирование таких алкенов, как циклогексен. Тогда мы говорили, что эпексидирование протекает стереоспецифично, поскольку новые связи $\text{C}-\text{O}$ образуются с одной и той же стороны двойной связи исходного алкена.



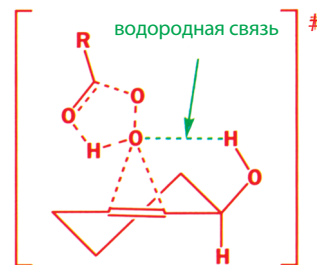
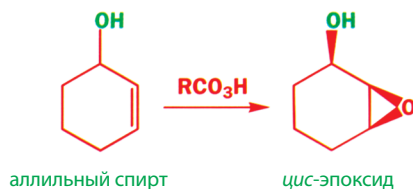
Если мы блокируем одну из сторон цикла заместителем, даже очень маленьким, например ацетатной группой, эпексидирование произойдет стереоселективно по стороне двойной связи, *анти* по отношению к уже имеющемуся заместителю.



Из этого правила есть одно исключение: случай, когда заместитель является гидроксильной группой. При эпексидировании аллильного спирта перокси-кислота атакует сторону двойной связи, *син* по отношению к гидроксильной

Вы уже видели, что эпексидирование алкенов с лактонными мостиками протекает с наименее пространственно затрудненной стороны.

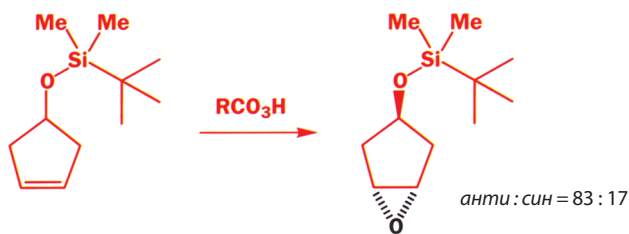
группе, даже если эта сторона более пространственно затруднена. В случае циклогексенола соотношение *син*- и *анти*-эпоксидов составляет 24 : 1 при использовании *m*-CPBA, и увеличивается до 50 : 1 при использовании $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$.



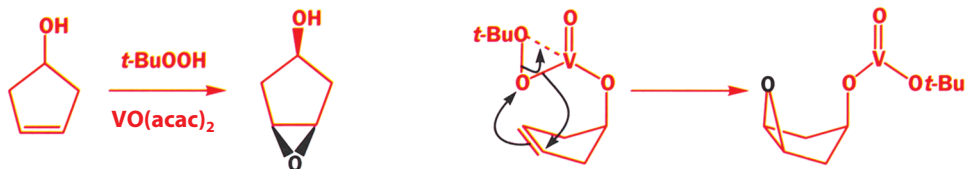
показанная зеленым цветом водородная связь благоприятствует атаке с той же стороны, где находится OH-группа

Причина этого становится ясной при рассмотрении переходного состояния. Если эпексидирование протекает в *син*-положение, то OH-группа может образовывать с пероксикислотой водородную связь, стабилизирующую переходное состояние. Образование этой водородной связи означает, что, даже если не рассматривать стереохимию, эпексидирование пероксикислотами алкенов с соседней гидроксильной группой протекает намного быстрее, чем эпексидирование обычных алкенов.

Пероксикислоты эпексидируют алкены в *син*-положение к OH-группе, но в случае отсутствия в алкене OH-группы следует использовать другой реагент. Например, 4-гидроксициклопентен можно превратить в любой из диастереомерных эпексидов. Если защитить гидроксильную группу группой большого размера, например *трет*-бутилдиметилсилильной (TBDMS), то она превратится просто в блокирующую группу, и эпексидный цикл образуется с противоположной стороны двойной связи. Селективность этой реакции вполне приемлема (83 : 17), учитывая, что блокирующая группа сильно удалена от реакционного центра.

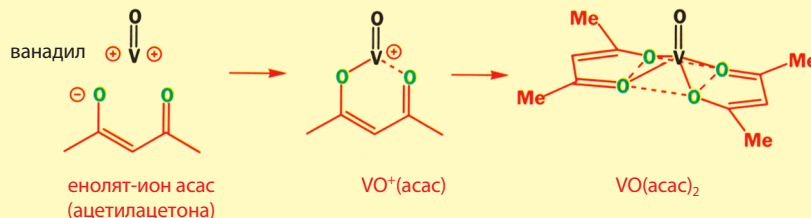


Если OH-группу не блокировать, а оставить свободной, то в качестве эпексидирующего реагента можно использовать комплекс ванадия $\text{VO}(\text{acac})_2$ в комбинации с *t*-BuOOH. При этом в отличие от предыдущей реакции образуется *син*-эпоксид. Ванадильная группа координирует реагент и спирт и способствует присоединению реакционноспособного атома кислорода к двойной связи с той же стороны, где находится гидроксильная группа.

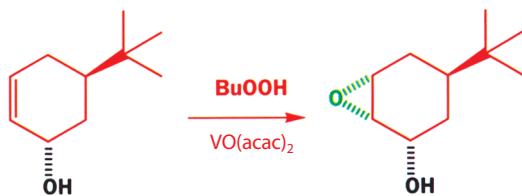
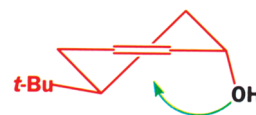


VO(acac)₂

Соединение VO(acac)₂ – квадратно-пирамидальный комплекс двух молекул енолята асас (ацетилацетона, пентан-2,4-диона) и двухзарядного ванадил-катиона (V=O). Он легко может координировать дополнительный лиганд с образованием октаэдрического комплекса. Здесь это свободное место занимает молекула спирта, а *t*-BuOOH заменяет один из асас-лигандов. Образуется комплекс, объединяющий в своем составе все необходимые ингредиенты для обсуждавшейся ранее реакции.

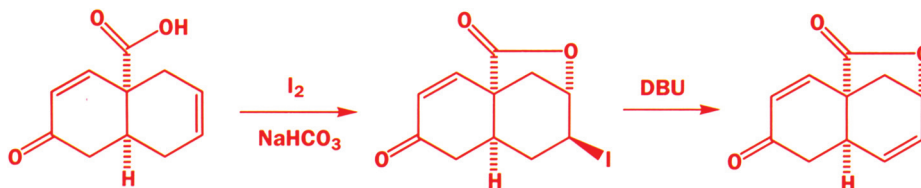


«Доставка» атома кислорода через циклическое переходное состояние при образовании ванадильных комплексов особенно эффективна в случае аллильных спиртов. Здесь приведен простой пример – зеленая стрелка показывает в данном случае только определяющий стереохимию эффект, а не механизм реакции. Доставка кислорода от OH-группы через комплекс VO особенно эффективна, когда OH-группа псевдоаксиальная, и *t*-Bu группа обеспечивает эту псевдоаксиальность.

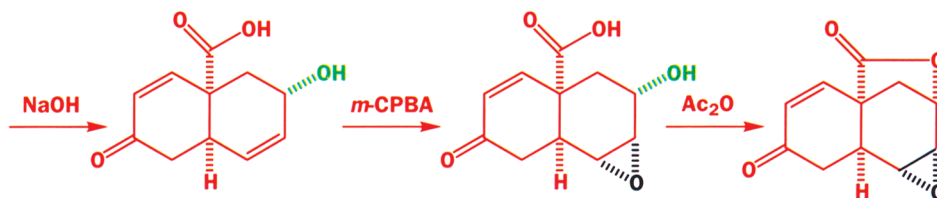


В обоих примерах реакции эпексидирования стереоселективность является результатом циклической природы переходного состояния: наличие водородной связи или связи О-металл приводит к «доставке» реагента к определенной стороне двойной связи (к той, где находилась OH-группа). Это очень важное заключение, и мы вернемся к нему в следующей главе: циклические переходные состояния являются ключом к достижению хорошей стереоселективности в реакциях ациклических соединений.

Прежде чем мы перейдем к ним, приведем еще один последний пример. Стереоселективность реакций эпексидирования алкенов, содержащих лактонные мостики (подобных тому, что приводился на с. 548), можно полностью обратить, гидролизовав лактон, чтобы иметь в составе молекулы свободную гидроксильную группу. В приведенном ниже примере гидроксильная группа «доставляет» пероксикислоту с нижней стороны двойной связи бициклического соединения. Прежде всего в состав молекулы был введен лактонный мостик с использованием имеющейся двойной связи, как и в предыдущих примерах.

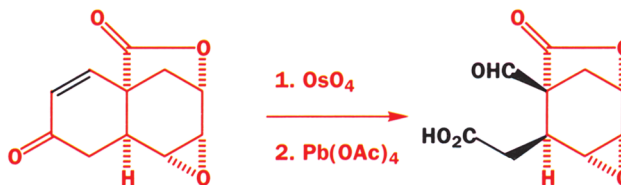


Затем следуют главные стадии: гидролиз лактонного мостика, получение эпоксидного цикла на «нижней» стороне двойной связи действием пероксикислоты, связанной водородной связью с ОН-группой, и повторное образование лактонного мостика.



В данной главе вы уже встречали подобные методы расщепления связи C=C, в том числе эту реакцию и использование озона. Такие реакции будут обсуждаться в гл. 35 (т. 3).

Второй цикл в этих соединениях в действительности является «привязкой» к первому циклу, дающей возможность получить еще две функциональные группы в *цис*-положении относительно друг друга посредством окисления оставшейся двойной связи.



Заключение

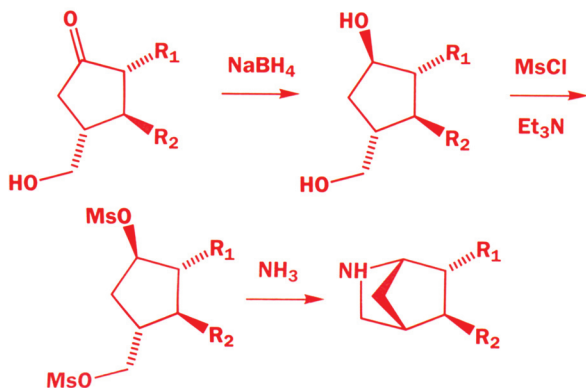
Диастереоселективность реакций циклических соединений обычно определяется несколькими простыми принципами.

- Уплощенные трех-, четырех- и пятичленные циклы, особенно при наличии двух или более тригональных атомов углерода, обычно атакуются с менее стерически затрудненной стороны.
- Уплощенные шестичленные циклы с двумя и более тригональными атомами углерода в цикле (те из них, конформация которых уже не является креслом, например шестичленные циклы с одним тригональным атомом углерода не входят в этот класс) реагируют таким образом, чтобы продукт имел конформацию кресла с аксиальным заместителем.
- Бициклические соединения реагируют по внешней стороне.
- Реакции по более пространственно затрудненной стороне могут быть вызваны, во-первых, наличием «привязанной» нуклеофильной группировки или, во-вторых, циклическим переходным состоянием.

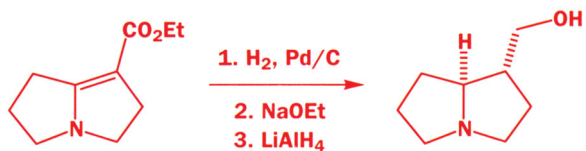
Диастереоселективность реакций соединений, не содержащих циклических фрагментов, отличается от только что рассмотренной. Ее труднее контролировать, поскольку возможно существование намного большего числа конформаций. Но даже в случае ациклических соединений циклы могут играть важную роль, и наилучшая диастереоселективность в случае ациклических соединений достигается при образовании цикла в переходном состоянии реакции. Но независимо от того, образуется или не образуется циклическое переходное состояние, в некоторых случаях можно предсказать, какой из диастереомеров будет основным продуктом реакции, или объяснить уже известную диастереоселективность. Это составляет содержание гл. 34.

Задачи

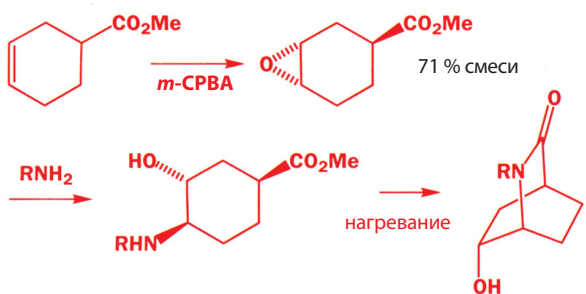
1. Прокомментируйте, чем определяется стереохимия в данной последовательности реакций.



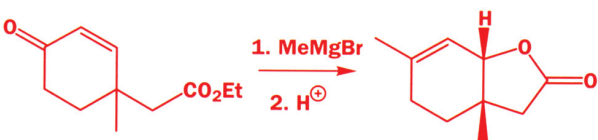
2. Объясните стереохимию следующей последовательности реакций, обратив особое внимание на вторую стадию.



3. Объясните, чем контролируется стерео- и региохимия этих соединений. Почему эпексидирование протекает только с умеренной стереоселективностью и почему аминогруппа атакует именно это положение?



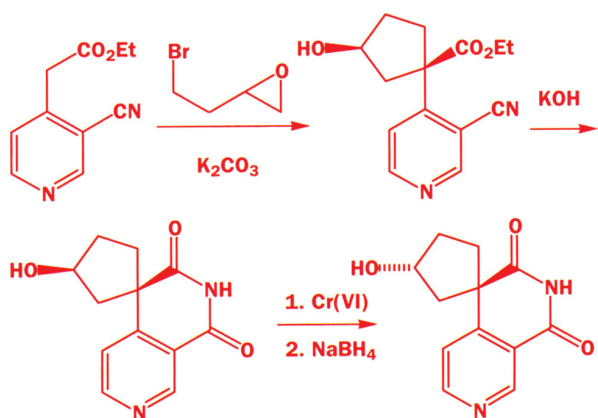
4. Чем определяется стереохимия данного продукта? Советуем прежде всего изобразить механизм, а затем рассмотреть стереохимию.



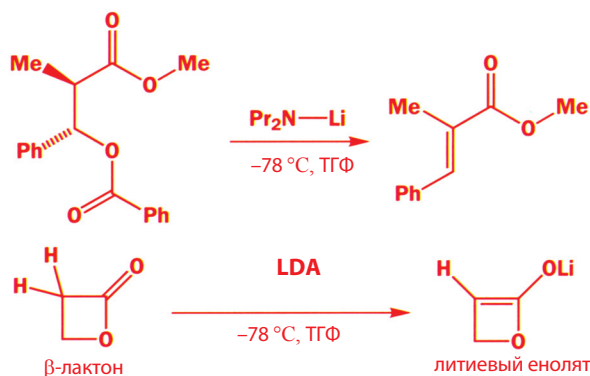
5. Почему одна из этих сложноэфирных групп более реакционноспособна, чем другая?



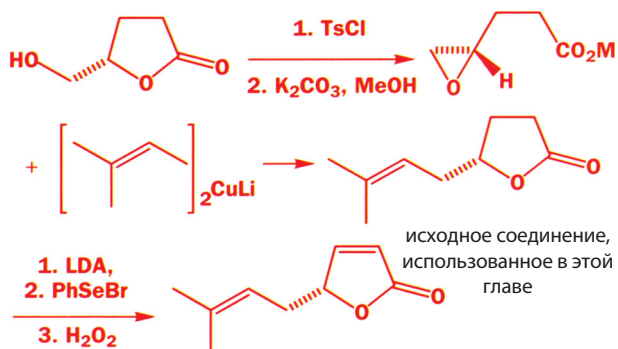
6. Объясните стереоселективность следующих реакций.



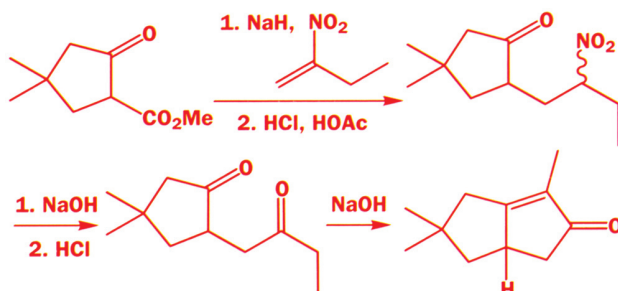
7. Задача из текста этой главы. Изобразите механизм данной реакции и объясните, почему она идет намного легче, чем элиминирование из β -лактона.



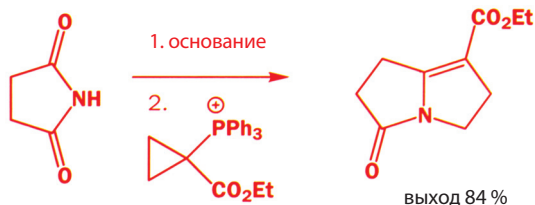
8. Еще одна задача из текста этой главы. Синтез исходного соединения для приведенной реакции – хороший пример использования бициклических соединений для контроля стереохимии. Изобразите механизм каждой реакции и объясните стереохимию.



9. Рассмотрите приведенную ниже схему. Предложите механизм реакций, используемых для получения исходного соединения, также обсуждавшегося в данной главе.

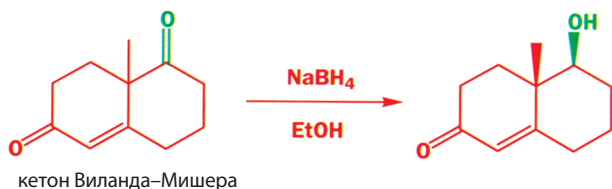


10. И еще одна задача из текста этой главы. Здесь также необходимо изобразить механизм реакции получения данного исходного соединения. Вы еще никогда не встречались с использованием циклопропанового реагента, но подумайте, как он мог бы реагировать...

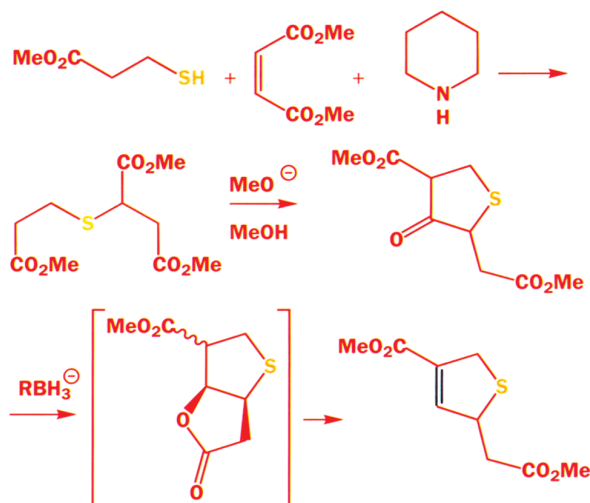


Затрудняетесь? Первая стадия реакции – раскрытие трехчленного цикла, а вторая – хорошо известная реакция образования алкенов...

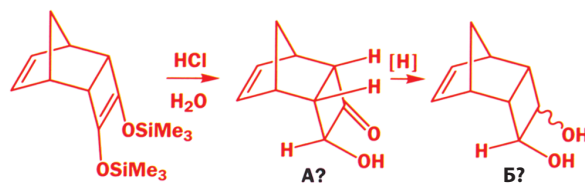
11. В этой главе мы рассматривали селективное восстановление кетона Виланда–Мишера. Задача состоит в объяснении именно такой стереоселективности данной реакции.



12. В ходе обсуждения в данной главе мы уже предупреждали вас об этой задаче: предложите механизм приведенных ниже реакций и объясните их стереохимию.



13. Гидролиз бисилилированного ендиола приводит к образованию гидроксикетона. Его предполагаемая стереохимия показана ниже. Восстановление соединения А дает диол Б. Спектр ЯМР ^{13}C соединения Б содержит пять сигналов: один в области 100–150 м. д., один в области 50–100 м. д. и три в области <50 м. д. Область спектра ЯМР ^1H , соответствующая трем показанным атомам водорода соединения А, приведена ниже вместе с некоторыми данными эксперимента по двойному резонансу ^1H – ^1H . Подтверждают ли эти данные предложенную стереохимию соединения А? Рассмотрите также вероятный стереохимический результат восстановления соединения А.



А содержит в спектре ЯМР сигналы: δ_{H} 4,46 (1H, dd, J 9,0; 3,8 Гц), 3,25 (1H, ddd, J 9,0; 7,5 и 4,5 Гц) и 3,48 (1H, ddd, J 7,5; 5,5 и 3,8 Гц). Облучение сигнала при 3,48 м.д. упрощает сигнал при 4,46 до (d, J 9,0 Гц), а сигнал при 3,25 до (dd, J 9,0 и 4,5 Гц); облучение сигнала при 4,46 превращает сигнал при 3,48 в (dd, J 7,5 и 5,5 Гц) и сигнал при 3,25 в (dd, J 7,5 и 4,5 Гц).

Диастереоселективность

Возвращаясь к прочитанному

- **Сtereoхимия (гл. 16)**
- **Конформации (гл. 18)**
- **Получение алкенов с заданной геометрией двойной связи (гл. 32)**
- **Определение стереохимии методом ЯМР (гл. 32)**
- **Сtereoхимический контроль в реакциях циклических соединений (гл. 33)**

Обсуждаемые проблемы

- **Получение чистых диастереомеров из чистых геометрических изомеров**
- **Предсказание и объяснение реакций хиральных карбонильных соединений**
- **Изменение стереоселективности при использовании хелатирующих ионов металлов**
- **Предсказание и объяснение реакций хиральных алкенов**
- **Сtereoселективность альдольной реакции**
- **Получение альдольных син-продуктов**
- **Получение альдольных анти-продуктов**

Заглядывая в перед

- **Насыщенные гетероциклы (гл. 42)**
- **Асимметрический синтез (гл. 45)**
- **Органический синтез (гл. 53)**

Взгляд назад

Вы прочитали три главы (гл. 31–33), посвященные проблемам стереохимии. Это четвертая, и настало время объединить некоторые идеи из ранее прочитанной части книги. Наша цель состоит в том, чтобы, во-первых, помочь вам понять некоторые важные общие концепции и, во-вторых, ввести ряд принципов, определяющих стереоселективность реакций ациклических систем. Но прежде всего вспомним то, что нам уже известно.

Рассмотрение стереохимии мы начали в гл. 16, где речь шла о двух типах стереоизомеров.

• Энантиомеры и диастереомеры

- **Энантиомеры** – стереоизомеры, которые являются зеркальными отображениями друг друга.
- **Диастереомеры** – стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга.

В данной главе мы будем говорить о том, как получить соединения в виде чистых диастереомеров. Получение чистых энантиомеров будет обсуждаться в гл. 45 (т. 3). Кроме того, мы говорили о получении чистых диастереомеров в гл. 33, и надеемся, что после изучения этой главы вы сможете мыслить стереохимическими категориями.

В данной главе речь пойдет о двух различных способах получения чистых диастереомеров.

• Реакции получения чистых диастереомеров

- **Стереоспецифичные реакции** – реакции, в которых стереохимия исходного соединения однозначно определяет стереохимию продукта.
- **Стереоселективные реакции** – реакции, в которых один из стереоизомеров продукта образуется предпочтительно, поскольку реакция может протекать по разным направлениям, но один путь оказывается более предпочтительным, чем другой.

Эта терминология была введена в гл. 19 при рассмотрении реакций элиминирования. Кроме того, многие подобные реакции уже встречались в других главах (особенно в гл. 17–20, 26 и 27).

Получение чистых диастереомеров с использованием стереоспецифичных реакций алкенов

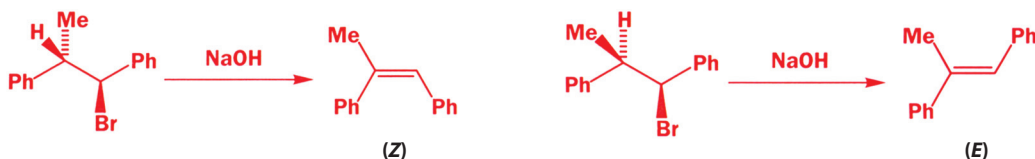
Смысл приведенных выше определений проще всего понять на некоторых знакомых примерах. Ниже приведены два таких примера.

■ Это обсуждалось в гл. 17 (т. 1, с. 574).

- S_N2 -Реакция стереоспецифична: она протекает с инверсией, и абсолютная конфигурация исходного соединения определяет абсолютную конфигурацию продукта.



- $E2$ -Реакции стереоспецифичны: они протекают через антиперипланарное переходное состояние, и относительная стереохимия исходного соединения определяет геометрию продукта.

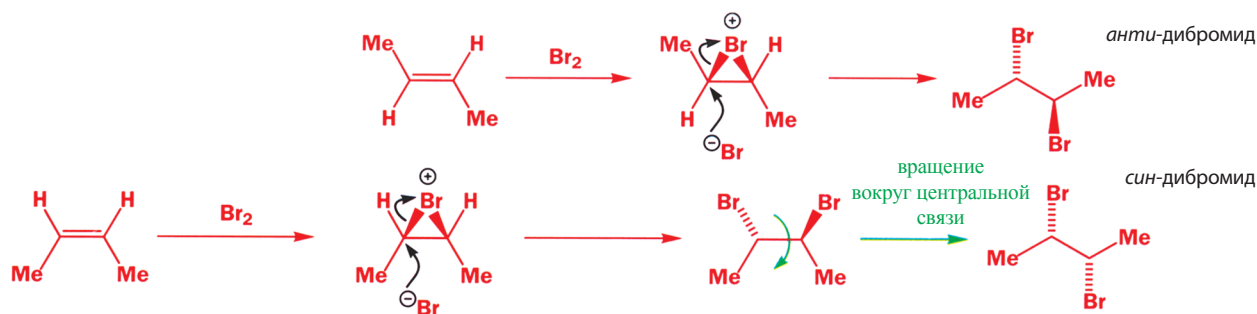


Эти два примера очень характерны, поскольку они показывают, что, получив однажды молекулу с определенной стереохимией, мы можем в дальнейшем менять функциональные группы, но сохранять стереоизомерную чистоту. Это суть стереоспецифичных реакций. Во втором примере мы заменяем атом брома на двойную связь, но сохраняем определенную стереохимию (или «стереохимическую информацию»), поскольку по геометрии двойной связи можно однозначно определить, каков был исходный бромид.

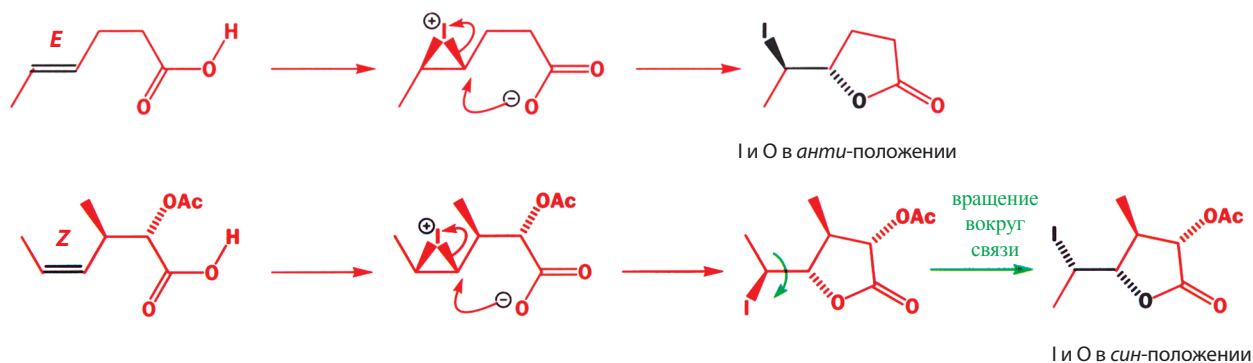
С этого можно начать обсуждение способов получения чистых диастереомеров, поскольку мы можем провести реакцию этого типа в обратном направлении: вместо получения единственного изомерного алкена из единственного диастереомера, мы можем получить единственный диастереомер

из единственного геометрического изомера алкена. Ниже приведен один из примеров – снова из числа тех, что мы уже встречали ранее (гл. 19). Электрофильное присоединение брома к алкенам протекает стереоспецифично как *анти*-присоединение к двойной связи. Поэтому, если мы хотим получить *анти*-дибромид, мы должны выбрать в качестве исходного соединения *транс*-алкен, а если мы хотим получить *син*-дибромид, то мы должны выбрать в качестве исходного соединения *цис*-алкен. Геометрия исходного соединения определяет относительную стереохимию продукта.

В гл. 31 описаны методы, позволяющие контролировать геометрию

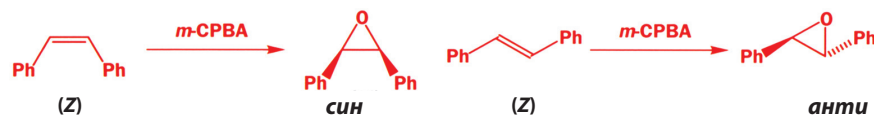


Сходный механизм имеет иодлактонизация; обратите внимание, как в этих двух примерах геометрия двойной связи исходного соединения определяет относительную стереохимию показанных черным цветом групп в продукте реакции.



Если реакция алкена протекает стереоспецифично, то правильный выбор геометрии исходного соединения позволяет получить нужный диастереомер продукта. Не пытайтесь запомнить какие-нибудь «правила» кроме одного – просто рассматривайте механизм реакции.

Теперь приведем несколько примеров из химии эпоксидов. Эпоксиды – очень важный класс соединений, поскольку их легко получить стереоспецифично из алкенов: *цис*-алкены дают *цис* (или *син*)-эпоксиды, а *транс*-алкены – *транс* (или *анти*)-эпоксиды.

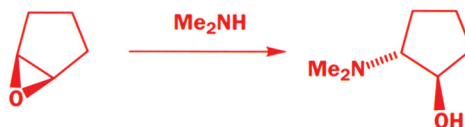


Реакции эпексидов также протекают стереоспецифично, поскольку раскрытие цикла является S_N2 -реакцией. Чистый диастереомер эпексида дает чистый диастереомер продукта реакции.

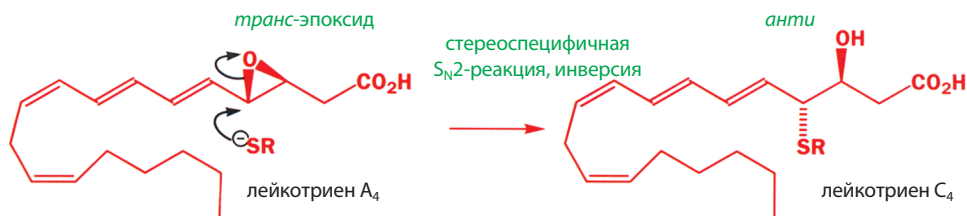
Во втором примере молекула имеет еще два асимметрических центра, и, хотя они не влияют на относительную стереохимию фрагмента, показанного черным цветом, они определяют конфигурацию двух возникающих асимметрических центров относительно двух уже присутствующих в исходном соединении. Каким образом это происходит, мы обсудим, позднее в данной главе.

Гл. 20, с. 82.

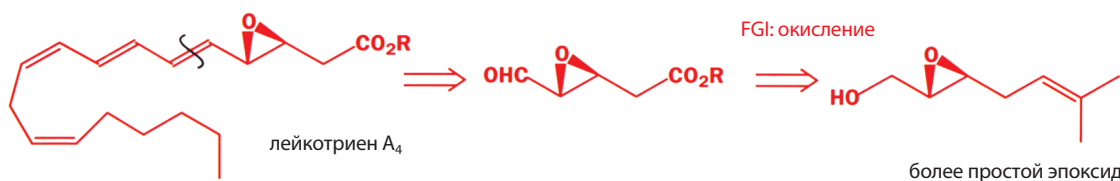
Гл. 17, т. 1, с. 591.



Мы уже упоминали лейкотриены: они играют важную роль в организме человека, регулируя биологические процессы в клетках и тканях. Лейкотриен C_4 (LTC_4) представляет собой чистый диастереомер с *анти*-1,2-расположенными S,O-функциональными группами. В природе этот чистый изомер получается раскрытием эпоксидного цикла. Так как раскрытие эпоксида в $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакции должно происходить со стороны, противоположной атому кислорода, возможным эпоксидным предшественником является другой лейкотриен LTA_4 .

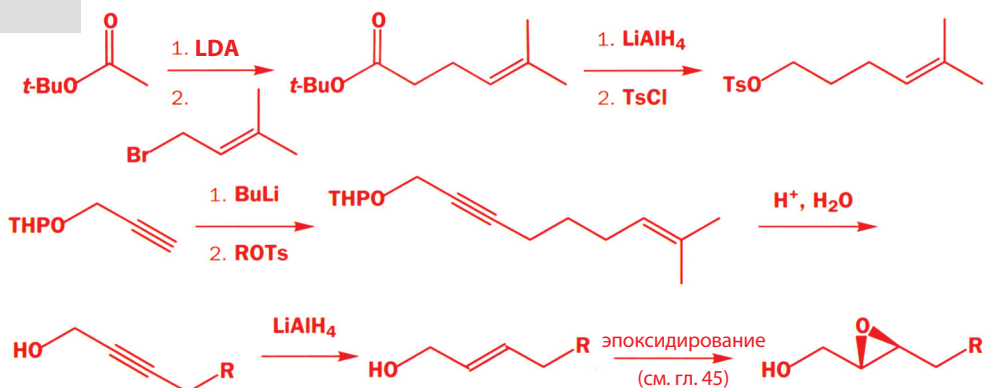


Когда Кори в начале 1980-х гг. получал это соединение, ему была необходима уверенность, что можно строго контролировать стереохимию LTC_4 . Для проверки этого необходимо было получить *транс*-эпоксид. Разборка LTA_4 , показанная на схеме, приводит к более простому эпоксиду.



Необходимый для получения этого соединения аллильный спирт был синтезирован с использованием одного из методов, описанных в гл. 31: восстановления алкинильного спирта действием LiAlH_4 . Ниже приведена полная схема синтеза: алкилирование енолята сложного эфира фенилбромидом дает новый сложный эфир, который сам превращается в алкилирующий агент в результате реакций восстановления и тозилрования. Тройная связь вводится действием соответствующего литиевого производного, в котором гидроксильная группа защищена THP-защитой. Гидролиз ацетата водной кислотой дает гидроксипропан, который восстанавливают в *E*-алкен и далее эпексидируют.

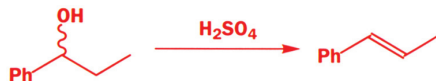
■ На самом деле эпексид был получен в виде чистого энантиомера с использованием метода Шарплесса, который будет описан в гл. 45 (т. 3).



Стереоселективные реакции

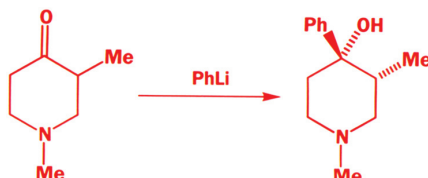
В дальнейшем в этой главе мы будем обсуждать стереоселективные реакции. Вы уже встречали некоторые примеры таких реакций, и ниже суммированы наиболее важные методы.

- E1-Реакции стереоселективны: в них образуется предпочтительно наиболее устойчивый алкен.



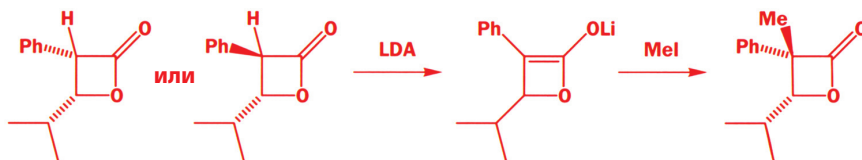
Гл. 19, с. 58.

- Атака нуклеофилов на шестичленные циклические кетоны стереоселективна: нуклеофилы небольшого размера атакуют аксиально, а большого размера – экваториально.



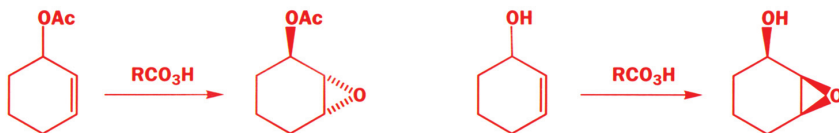
Гл. 18, с. 38.

- Алкилирование циклических енолятов стереоселективно: реакция протекает по менее пространственно затрудненной стороне (четырёх- или пятичленные циклы), или посредством аксиальной атаки (шестичленные циклы).



Гл. 33, с. 518.

- Эпоксидирование циклических алкенов стереоселективно: реакция протекает по менее пространственно затрудненной стороне или направление реакции определяется водородной связью с гидроксильной группой.



Гл. 33, с. 551.

В случае *стереоселективной* реакции мы можем использовать два различных стереоизомера исходного соединения и получить один и тот же продукт реакции (первый и третий примеры). В случае *стереоспецифичной* реакции различные по стереохимии исходные соединения означают различную стереохимию продукта реакции.

Часто неправильно полагают, что стереоспецифичный означает просто очень стереоселективный. Это не так: эти два термина описывают совершенно разные свойства стереохимии реакции.

Прохиральность

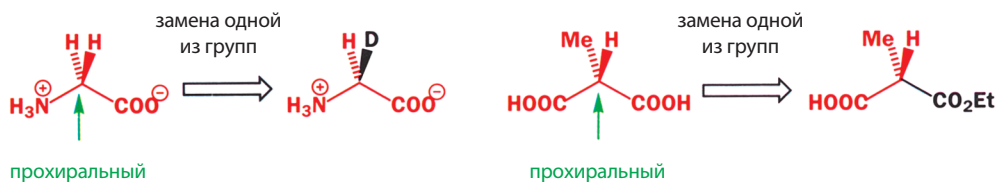
Взглянем с другой стороны на реакции, которые мы до сих пор рассматривали в этой главе, особенно те, в которых образуются диастереомерно чистые продукты (а не чистые энантиомеры или геометрические изомеры). Другими словами, это **диастереоселективные** реакции. Все они заключаются в создании нового тетраэдрического асимметрического центра при атоме углерода, который был до этого плоским и тригональным. Это приводит нас к первому новому определению. Тригональные атомы углерода, которые не являются асимметрическими (или хиральными), но могут быть превращены в хиральные центры в результате реакции, называются **прохиральными**.



В начале гл. 17 мы рассматривали стереохимию на примере реакций двух типов карбонильных соединений. Они воспроизведены ниже: первое соединение содержит прохиральную карбонильную группу, а второе не является прохиральным, поскольку при реакции не возникает асимметрического центра.



Тетраэдрические атомы углерода также могут быть прохиральными. Тетраэдрический атом углерода прохирален, если при нем имеются две одинаковые группы (поэтому он не является асимметрическим центром), замена одной из которых приводит к образованию нового хирального центра.

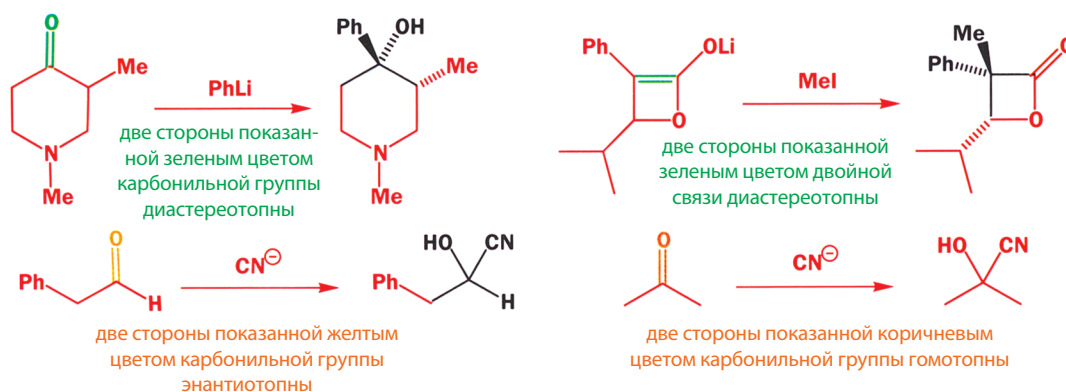


Глицин – единственная аминокислота, не имеющая асимметрического центра. Но замена одного из двух протонов при центральном атоме углерода, например, на дейтерий, создает такой центр. Следовательно, атом углерода CH_2 -группы прохирален. Подобно этому превращение малонатов в соответствующие моноэфиры создает хиральный центр в том положении, где его раньше не было: центральный атом углерода прохирален.

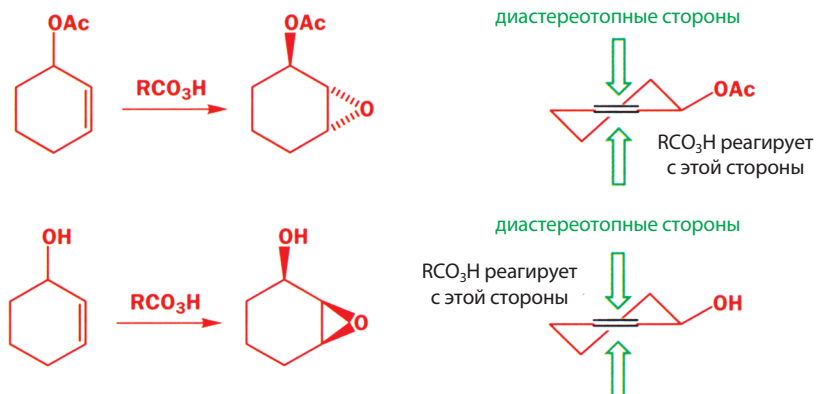
■ Энантиотопные и диастереотопные протоны и группы обсуждались в гл. 32, с. 497.

Это ничего вам не напоминает? В гл. 32 при рассмотрении спектров ЯМР мы ввели понятия «энантиотопный» и «диастереотопный». Замена одной из двух энантиотопных групп на другую группу приводит к одному из двух энантиомеров; замена одной из двух диастереотопных групп на другую группу приводит к одному из двух диастереомеров. Диастереотопные группы различаются химически; энантиотопные группы химически эквивалентны.

То же справедливо для двух сторон прохиральной карбонильной группы или двойной связи. Если реакция по одной из двух сторон прохиральной группы приводит к одному из двух энантиомеров, то стороны энантиотопны; если реакция приводит к одному из двух диастереомеров, то стороны диастереотопны. Применим теперь это рассуждение к нескольким реакциям, приведенным в начале данной главы. Первые два примера показывают прохиральные связи $\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}=\text{O}$ с диастереотопными сторонами: выбрав, с какой стороны двойной связи или карбонильной группы осуществляться реакции, вы тем самым выбираете образующийся диастереомер. В третьем примере стороны прохиральной карбонильной группы энантиотопны: выбрав сторону, с которой будет осуществляться атака, вы тем самым выбираете образующийся энантиомер. В четвертом примере две стороны группы $\text{C}=\text{O}$ гомотопны: образуется один и тот же продукт реакции, независимо от того, с какой стороны осуществляется атака реагента.



Теперь, зная это, посмотрим в несколько ином свете на реакции, описанные в предыдущих главах. Практически в любой стереоселективной реакции участвует двойная связь (обычно $C=C$, иногда $C=O$) с диастереотопными сторонами. Диастереотопные стороны различаются или по пространственным затруднениям, или по возможности образования водородной связи с реагентом, и поэтому могут реагировать с входящим реагентом по-разному.



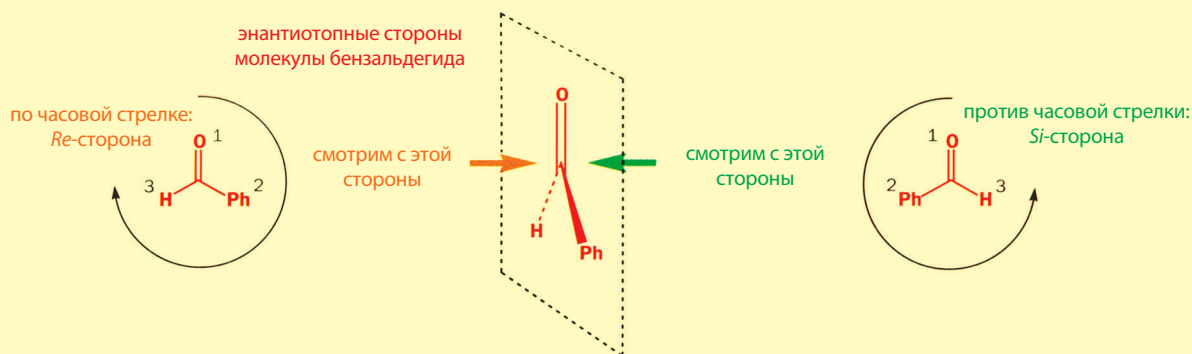
Использование *R/S*-номенклатуры для названия прохиральных сторон и групп

Подобно тому, как асимметрический центр может быть описан как *R* или *S*, можно обозначать и энантиотопные группы при прохиральных тетраэдрических атомах углерода или энантиотопные стороны тригонального углеродного атома. Основой этой системы является обычная *R/S*-номенклатура асимметрических центров, но для групп используются термины *pro-R* и *pro-S*, а для обозначения сторон – символы *Re* и *Si*.

Пару энантиотопных групп можно отнести к типу *pro-R* и *pro-S*, используя обычные правила для отнесения к типу *R* или *S* возникающих асимметрических центров, если искусственно приписать рассматриваемой группе более высокий приоритет, чем ее энантиотопному двойнику. Мы будем менять H на группу G , как мы это делали в гл. 32. Предположим, что группа G по старшинству следует сразу за H . Этот метод проиллюстрирован ниже на примере глицина.

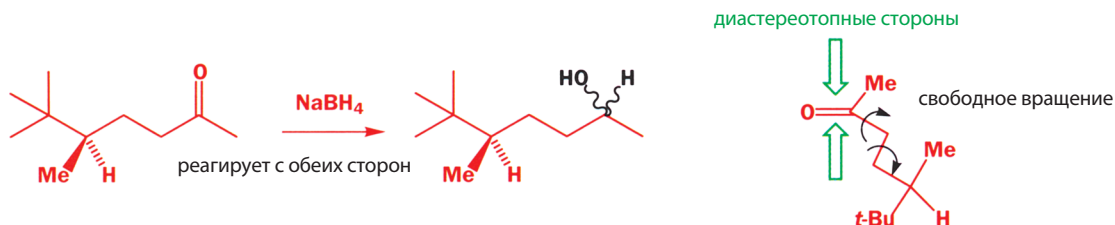


Стороны прохирального тригонального атома углерода можно отнести к *Re*- или *Si*-ряду, рассматривая атом углерода с этой стороны и располагая группы в порядке уменьшения старшинства: 3 → 1. Уменьшение старшинства по часовой стрелке означает, что это *Re*-сторона; уменьшение старшинства против часовой стрелки означает, что это *Si*-сторона. Вспомните терминологию, приведенную в гл. 16:



Эти стереохимические термины, как и символы *R* или *S*, являются просто обозначениями и не имеют химического смысла.

Подобно сигналам диастереотопных групп в спектрах ЯМР диастереотопные стороны всегда в принципе различаются, но на практике иногда эти различия не проявляются. Первая реакция в гл. 33 иллюстрировала это: группа C=O в ней имеет две диастереотопные стороны, реакционная способность которых усредняется вследствие свободного вращения вокруг простых связей, так что не следует ожидать сколько-нибудь значительного уровня диастереоселективности.



В гл. 32 было показано, что гомотопные и энантиотопные протоны идентичны в спектре ЯМР. Подобно этому гомотопные стороны или группы всегда химически идентичны. Энантиотопные стороны также химически идентичны, но только до тех пор, пока все реагенты в рассматриваемой реакции ахиральны или представляют собой рацематы. В гл. 45 (т. 3) вы увидите, что означает наличие энантиотопных сторон при использовании энантиомерно чистых реагентов.

Мы поместили эту главу после гл. 33, поскольку циклы имеют строго определенные конформации, и этот эффект «усреднения» в них отсутствует. Мы повторяем это снова, но далее покажем, как можно «смягчить» нежелательный эффект конформационной подвижности ациклических систем и добиться неожиданно хороших результатов.

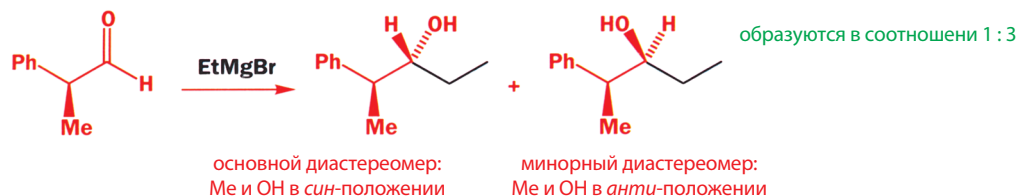
Присоединение к карбонильной группе может быть диастереоселективным даже в случае ациклических соединений

Что произойдет, если мы рассмотрим молекулу с асимметрическим центром, расположенным ближе к карбонильной группе, чем в предыдущем примере? Можно ожидать, что он будет оказывать большее влияние на реакции карбонильной группы. И это действительно так. Приведем один пример.



Один из двух диастереомеров образуется в трехкратном избытке по отношению к другому, причем основной (*анти*) диастереомер образуется в результате присоединения нуклеофила с «передней» стороны карбонильной группе (в том виде, как она изображена на схеме). Такие же два диастереомера можно получить присоединением металлоорганического соединения к альдегиду. Например, при присоединении этого реактива Гриньяра образуется в три раза больше *син*-диастереомера по сравнению с *анти*-диастереомером. Основным продуктом реакции здесь другой, но он по-прежнему образуется в результате атаки по «передней» стороне карбонильной группы, как показано на схеме.

► Мы дали основному диастереомеру название *анти*, поскольку два заместителя (Me и OH) в изображенной на схеме проекции молекулы находятся на противоположных сторонах цепи. Можно использовать термины *анти* и *син* в таком не вполне формальном значении, если одновременно приводить изображение структуры.



Изображение диастереомеров ациклических молекул

Если вам трудно увидеть, что это те же самые два диастереомера, попробуйте мысленно повернуть молекулу вправо вокруг обозначенной на схеме связи. Все три следующие структуры изображают один и тот же диастереомер (основной продукт последней реакции), но в трех различных конформациях (чтобы превратить одну в другую, мы просто проводим вращение вокруг связи).



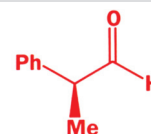
Какое из изображений наилучшее? Хорошим правилом, которое мы предлагали использовать в гл. 16, является разместить наиболее длинную углеродную цепь зигзагообразно поперек страницы в плоскости бумаги и позволить всем заместителям меньшего размера располагаться за или перед плоскостью бумаги. Здесь этому правилу соответствует первая из изображенных структур. Но это нестрогое правило, и при рассмотрении этой реакции намного более информативной выглядит вторая структура, поскольку, когда молекула изображена таким образом, мы ясно видим, с какой стороны этильная группа атакует карбонильную. Поэтому мы советуем: сначала изобразить продукт любой реакции в конформации, более или менее похожей на конформацию исходного соединения, чтобы не ошибиться, а затем провести вращение вокруг простой связи для того, чтобы самая длинная цепь разместилась в плоскости бумаги. Если для вас представляет проблему манипулировать структурами мысленно, например, если вам трудно определить, какие заместители располагаются за, а какие перед плоскостью бумаги, пользуйтесь моделями.

Селективность этих двух реакций и близко не приближается к той диастереоселективности, которая наблюдалась в большинстве реакций циклических соединений в гл. 33. Но теперь необходимо объяснить, почему они вообще диастереоселективны, если в ациклических молекулах возможно свободное вращение. Ключом, как и в случае большинства реакций и циклических, и ациклических соединений, является конформация.

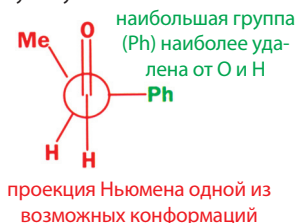
Конформация хиральных альдегидов

Какова конформация альдегида, изображенного на полях? Используя принципы, выведенные нами в гл. 17 (т. 1), можно ожидать, что он будет иметь зигзагообразную углеродную цепь без заслоненных взаимодействий и что большие заместители будут располагаться возможно дальше друг от друга.

■ Мы будем использовать здесь сведения из первой части гл. 18. Если вы давно не читали ее, сейчас самое время освежить свою память.

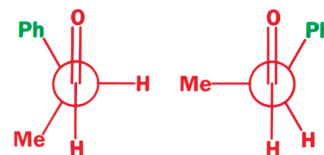
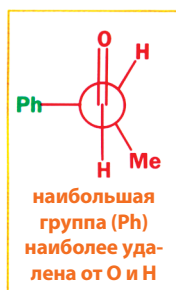
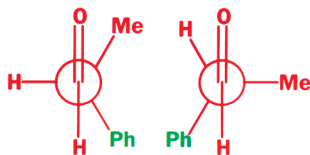
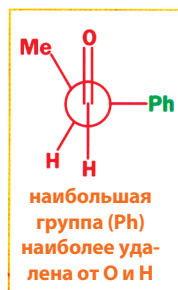


заслоненные
взаимодействия
отсутствуют



Проекция Ньюмена одного из возможных конформеров, вероятно, подобна изображенной на полях этой страницы. В ней отсутствуют заслоненные взаимодействия и большая фенильная группа достаточно удалена от атомов О и Н альдегидной группы.

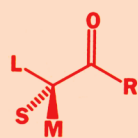
При вращении вокруг центральной связи альдегида (она представлена кругом на проекции Ньюмена) возможен ряд конформеров. Допустим, мы производим каждый раз вращение на 60° , так что ни в одной из возникающих конформаций по-прежнему не будет заслоненных взаимодействий. Всего таким образом можно получить шесть конформеров. Рассмотрим их и отметим, чем они различаются.



Только две конформации, обведенные на схеме желтыми рамками, имеют группу Ph, расположенную перпендикулярно к карбонильной группе. Следовательно, эти конформации являются, наиболее низкими по энергии, и в последующем обсуждении мы будем рассматривать только их реакции.

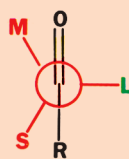
• Наиболее низкие по энергии конформации карбонильных соединений

Наиболее важными конформациями карбонильных соединений с асимметрическим центром, присоединенным к карбонильной группе, являются те, в которых наибольшая группа расположена перпендикулярно карбонильной группе.



наиболее важные конформации:

L – большая группа, например Ph
M – средняя группа, например Me
S – маленькая группа, например H



и

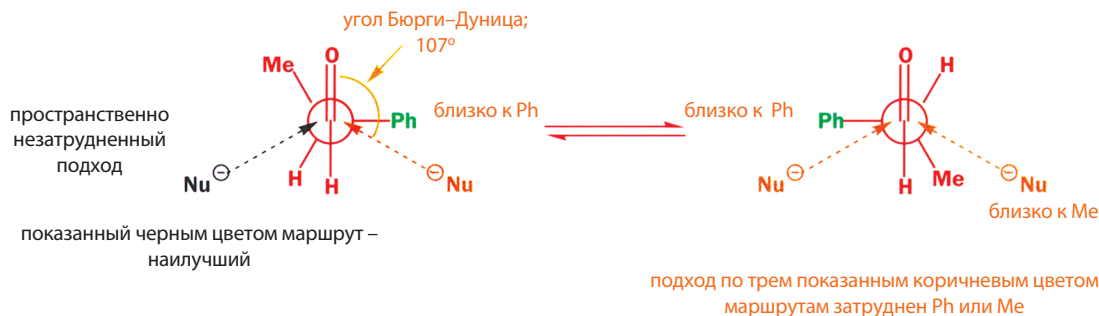


Основной продукт образуется из наиболее реакционноспособного конформера

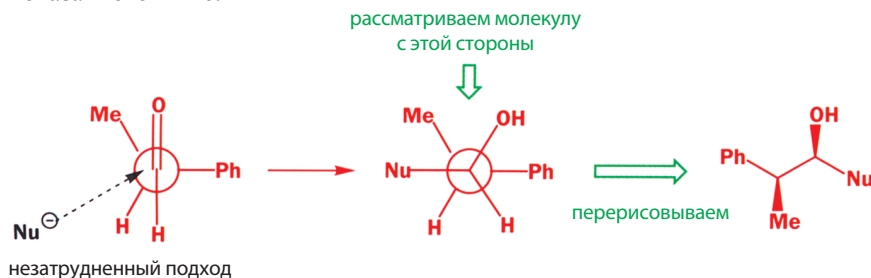
Теперь, когда мы определили, какие из конформаций наиболее важны, как мы узнаем, какая из них в результате реакции образует продукт? Необходимо выяснить, какая из конформаций наиболее реакционноспособна. Мы должны вспомнить, что любая нуклеофильная атака по карбонильной группе протекает под углом Бюрги–Дуница ($\sim 107^\circ$) к связи C=O. Атака может происходить с любой стороны группы C=O, и приведенная далее схема показывает возможные траектории атаки нуклеофила двух выбранных нами конформаций, находящихся в равновесии друг с другом.

■

Атаку на карбонильную группу по этой траектории мы обсуждали в гл. 6 (т. 1).



Не все четыре «маршрута» нуклеофила одинаково выгодны. В трех случаях, показанных на схеме коричневым цветом, нуклеофил приближается под углом 30° к тому или иному заместителю. Но при «маршруте», показанном черным цветом, на пути нуклеофила нет никаких близких заместителей, затрудняющих его атаку, кроме H. Изображенная слева конформация наиболее реакционноспособна, и ее реакция приводит к образованию диастеромера, показанного ниже.



В случае $\text{Nu} = \text{Et}$, проводя такое рассмотрение, мы получаем именно тот продукт, который действительно преимущественно образуется в реакции, и, что более важно, мы можем быть вполне уверены, что правильно понимаем причину наблюдаемой селективности. Эта модель нуклеофильной атаки карбонильных соединений, называемая **моделью Фелкина–Ана**, подтверждается теоретическими расчетами и многочисленными экспериментальными результатами. Отметим, что мы не должны определять, какая из двух конформаций имеет более низкую энергию. В этом нет необходимости, поскольку атака по направлению, показанному черным цветом, будет осуществляться даже в том случае, если изображенный на схеме слева конформер является минорным компонентом смеси.

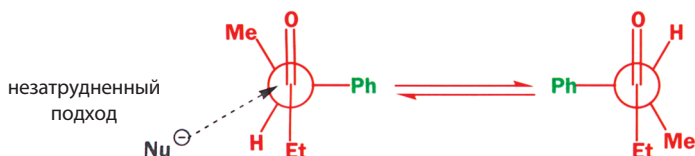
Правило Крама

Вы встречались с термином «правило Крама» при объяснении результатов реакций, включающих атаку на хиральные карбонильные соединения. Крам впервые обнаружил, что направление этих реакций можно предсказать, но мы теперь знаем, почему эти соединения реагируют по предсказанному пути. Мы не приводим формулировку правила Крама, поскольку, хотя оно часто справедливо, в данном случае оно неверно объясняет причину образования продукта реакции. Логическое объяснение важнее, чем запоминание правил, и направление реакций хиральных альдегидов и кетонов следует предсказывать, используя модель Фелкина–Ана.

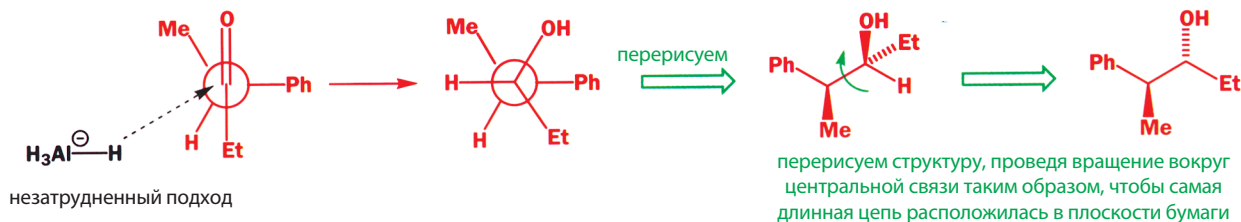
Таким же образом можно объяснить диастереоселективность реакции восстановления со с. 564. Сначала следует изобразить два важных конформера кетона – те, в которых наибольшая группа (Ph) перпендикулярна группе $\text{C}=\text{O}$.

Вспомните наше правило: изобразите продукт в конформации, похожей на конформацию исходного соединения; а затем переисуйте таким образом, чтобы самая длинная углеродная цепь располагалась в плоскости бумаги. Здесь это означает, что нужно лишь изобразить вид с верхней стороны проекции Ньюмена; проводить вращение вокруг каких-либо связей не нужно.

Это пример действия **принципа Кёртина–Гаммета**, согласно которому селективность контролируется относительными энергиями переходных состояний, а не относительными энергиями исходных соединений. В действительности это скорее подсказка, позволяющая не ошибиться при объяснении механизма реакции, чем принцип.

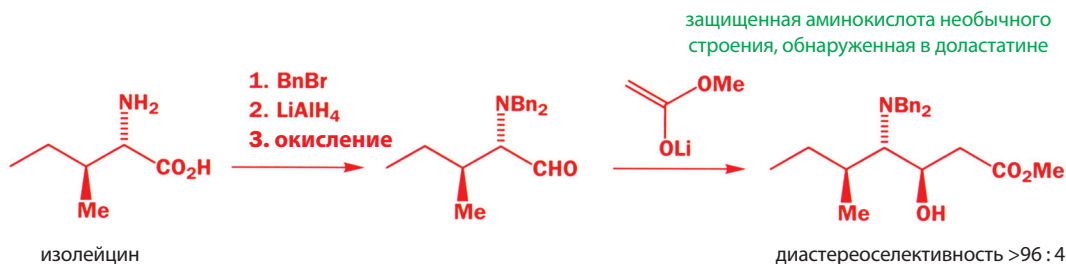


Теперь выберем направление атаки, которое наименее пространственно затруднено, и изобразим проекцию Ньюмена продукта реакции. В заключение перерисуем проекцию Ньюмена в виде обычной структурной формулы, предпочтительно так, чтобы самая длинная углеродная цепь располагалась в плоскости бумаги.

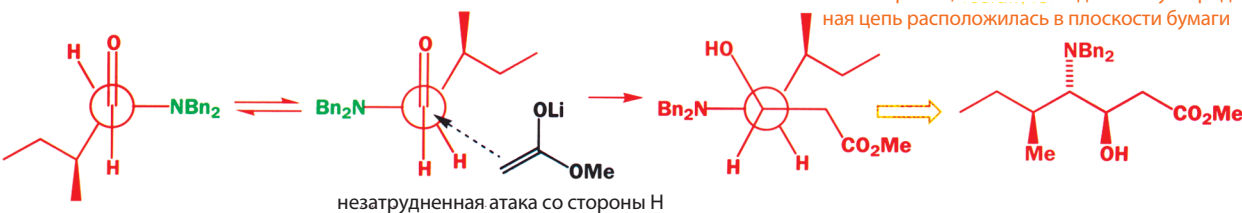


Эффект электроотрицательных атомов

Одним из наиболее мощных противораковых препаратов является доластатин, выделенный из морского зайца *Dolabella*. Доластатин содержит необычный аминокислотный фрагмент с тремя асимметрическими центрами, и немецкие химики предложили очень эффективный метод использования контроля Фелкина–Ана для получения его из намного более распространенной аминокислоты изолейцина. Ниже показана использованная ими последовательность реакций.



Ключевая стадия синтеза – альдольная реакция енолята метилацетата с защищенным аминоальдегидом. Чтобы объяснить стереоселективность, прежде всего изобразим две наиболее важные конформации этого альдегида с наибольшей группой, расположенной перпендикулярно группе C=O. Вопрос состоит в том, какую из групп считать «наибольшей»: группу –NBn₂ или разветвленную алкильную группу? Так как мы знаем, какой из диастереомеров продукта реакции образуется в действительности, мы можем сказать, что наибольшей в данном случае является группа NBn₂, поскольку в переходном состоянии реакции именно эта группа, а не алкильная перпендикулярна группе C=O.

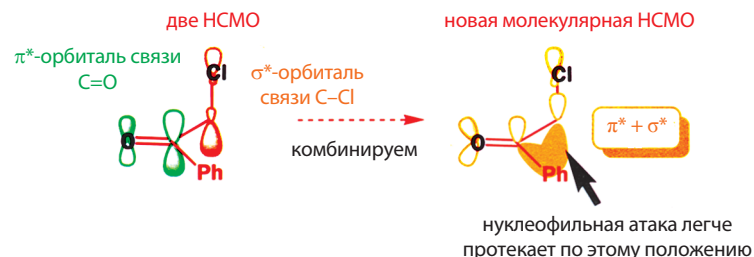


► Попробуйте самостоятельно изобразить реакцию конформации с алкильной группой, перпендикулярной группе C=O. У вас получится другой диастереомер.

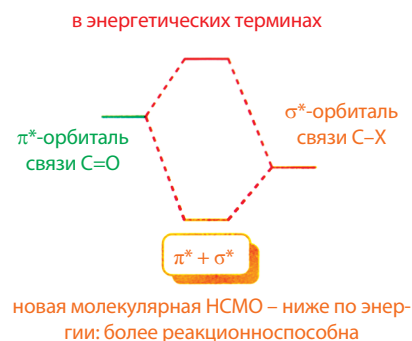
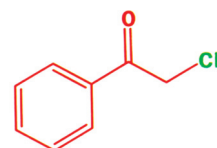
Теперь рассмотрим диастереоселективность реакции. Она намного выше, чем селективность 3 : 1, которую мы видели в предыдущих реакциях, и составляет приблизительно 20 : 1. Это заставляет предположить, что в данной реакции диастереоселективность определяет еще какой-то дополнительный фактор и что этим фактором является электроотрицательный атом азота.

Карбонильная группа на несколько порядков увеличивает реакционную способность соседней уходящей группы в реакциях нуклеофильного замещения. Этот эффект мы отмечали в гл. 17 (т. 1, с. 577), где было показано, что кетон типа изображенного на полях реагирует по S_N2 -механизму в 5000 раз быстрее, чем метилхлорид.

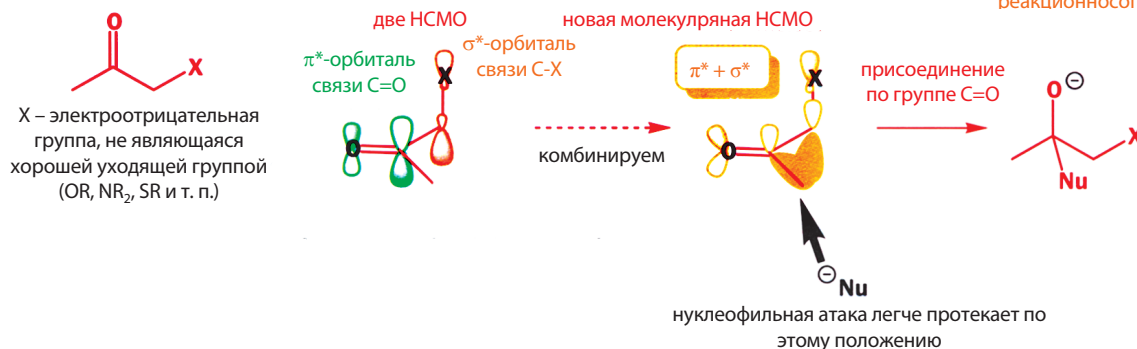
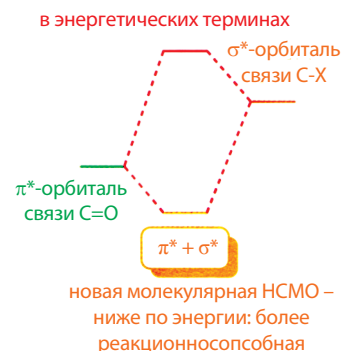
Мы объяснили этот эффект тем, что π^* -орбиталь группы $C=O$ и σ^* -орбиталь связи $C-Cl$ перекрываются с образованием новой, более низкой по энергии (и, следовательно, более реакционноспособной) НСМО. Отметим, что это перекрывание может происходить только тогда, когда связь $C-Cl$ перпендикулярна связи $C=O$, поскольку только тогда π^* - и σ^* -орбитали могут взаимодействовать.



► Когда вы встречаетесь в схеме реакции с селективностью, обозначенной символом (больше, чем что-нибудь), это означает, что другой диастереомер не был зафиксирован в реакционной смеси. В данном случае соотношение 96 : 4 является пределом чувствительности используемого метода детектирования, возможно, ЯМР.



То же самое происходит и с тем случае, когда электроотрицательный атом X входит в состав группировки, не являющейся хорошей уходящей группой в S_N2 -реакциях (например, $X = OR, NR_2, SR$ и т. п.). π^* - и σ^* -Орбитали комбинируются с образованием новой, более низкой по энергии молекулярной орбитали, более склонной к нуклеофильной атаке. Но если X не является хорошей уходящей группой, то атака на эту орбиталь будет приводить не к нуклеофильному замещению, а к присоединению по карбонильной группе. Этот эффект по-прежнему будет действовать только в том случае, если связи $C-X$ и $C=O$ перпендикулярны, чтобы орбитали могли взаимодействовать.



Что это значит с точки зрения стереоселективности реакций? Конформации хирального карбонильного соединения, в которых электроотрицательный атом расположен перпендикулярно связи $C=O$, более реакционноспособны – раз-

мер группы не имеет значения. В приведенном выше примере аминокислоты доластатина для объяснения реакции следует рассмотреть только конформации с группой NBn_2 , перпендикулярной связи $\text{C}=\text{O}$.

• Использование модели Фелкина–Ана

Чтобы предсказать или объяснить стереоселективность реакций по карбонильной группе, имеющей асимметрический центр при соседнем углеродном атоме, используйте модель Фелкина–Ана.

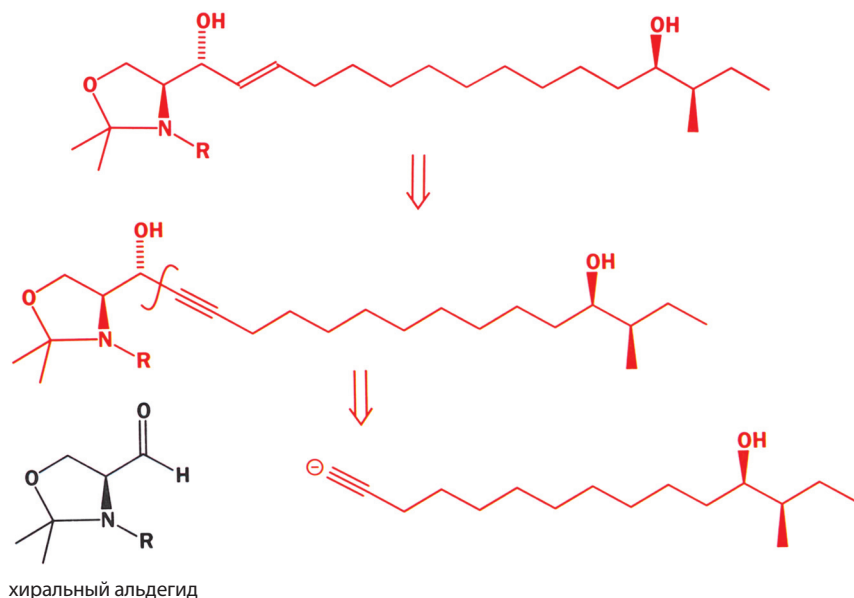
- Изобразите проекцию Ньюмена той конформации исходного соединения, в которой группа наибольшего размера или электроотрицательная группа перпендикулярна связи $\text{C}=\text{O}$.
- Изобразите атаку нуклеофила по наименее пространственно затрудненной траектории под углом Бюрги–Дуница.
- Изобразите проекцию Ньюмена продукта, который образуется в результате атаки по этому пути.
- Спроектируйте проекцию Ньюмена на плоскость бумаги для получения обычной структурной формулы, предпочтительно таким образом, чтобы наиболее длинная цепь углеродных атомов расположилась в плоскости бумаги. Проверьте, правильно ли вы это сделали: на этой стадии легко допустить ошибку. Если необходимо, то используйте модели или проводите «проецирование на плоскость» в две стадии: сначала рассмотрите проекцию Ньюмена сверху или снизу и изобразите увиденное; затем поверните какую-нибудь часть молекулы вокруг связи, если это окажется необходимым, чтобы расположить длинную цепь в плоскости бумаги.

Как иллюстрацию двух типов диастереоселективности рассмотрим в качестве следующего примера природное соединение, называемое пенаресидином А. Оно было выделено из японской морской губки в 1991 г. и имеет показанную ниже структуру

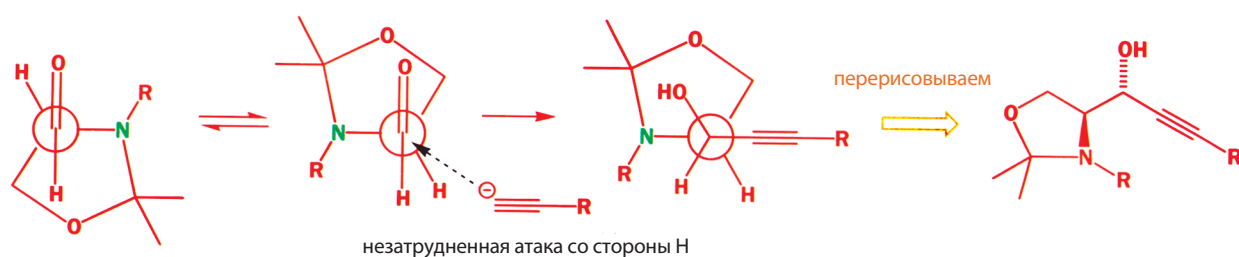


или похожую на нее, поскольку ко времени написания этой книги относительная стереохимия двух удаленных друг от друга групп хиральных центров еще не была точно известна. Однако стереохимия заместителей в цикле была установлена точно: для этого использовалась спектроскопия ЯМР (методы, описанные в гл. 32). Мори и его сотрудники поставили задачу получить, используя однозначно протекающие стереоселективные реакции, все возможные диастереомеры пенаресидина А, чтобы установить, какой из них отвечает природному соединению. Представлялось очевидным попробовать получить целевую молекулу из соединений, показанных на приведенной далее схеме, поэтому обсудим возможные пути синтеза этих веществ. Если мы захотим

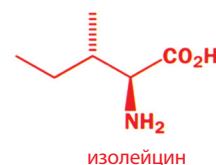
использовать для получения *E*-алкена реакцию стереоселективного восстановления алкина, то возможная разборка молекулы приведет к эквиваленту алкинильного аниона и альдегиду с хиральным центром при соседнем с карбонильной группой атоме углерода.

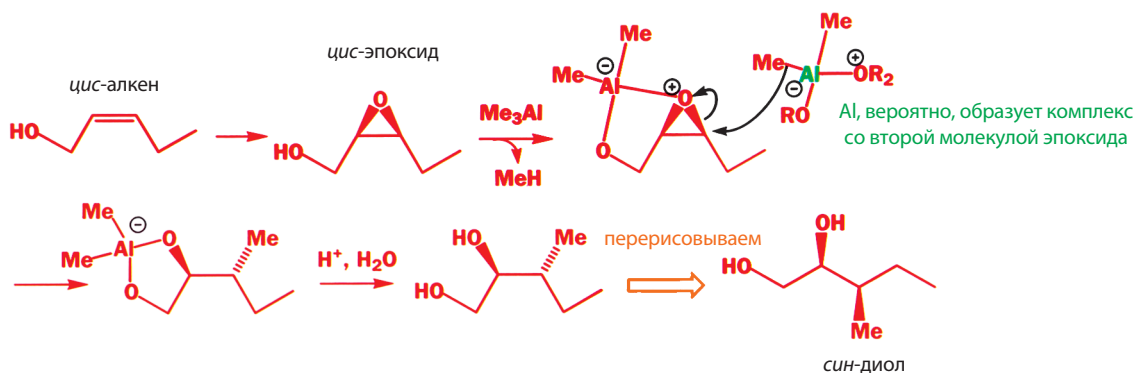


Как будет этот альдегид (который можно получить из аминокислоты серина) реагировать с нуклеофилами, такими, например, как литиированные алкины? Рассмотрим переходное состояние с точки зрения модели Фелкина–Ана. Можно сказать, что азот, будучи электроотрицательным атомом, в наиболее реакционноспособной конформации будет располагаться перпендикулярно карбонильной группе, так что необходимо рассмотреть только две такие конформации. Наименее затрудненное направление атаки показано на схеме, и оно приводит к образованию требуемого продукта реакции.

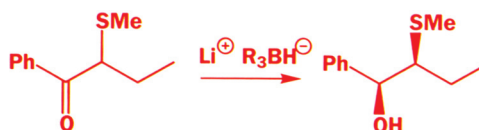


Стереохимию двух других центров надо контролировать отдельно. Относительную *транс*-конфигурацию заместителей можно получить, используя другую аминокислоту (изолейцин), которая сама по себе имеет два асимметрических центра. *цис*-Расположенные заместители получить сложнее. Ученые, разработавшие этот синтез, использовали в качестве исходного соединения показанный далее *син*-диол, который можно получить при раскрытии эпоксидного цикла алюминийорганическим реагентом. Так как раскрытие цикла протекает с инверсией, эпоксид должен иметь *цис*-конфигурацию, и поэтому единственным пригодным для его получения соединением является показанный на схеме *цис*-аллиловый спирт. В результате реакция протекает с требуемой *цис*-стереоселективностью.

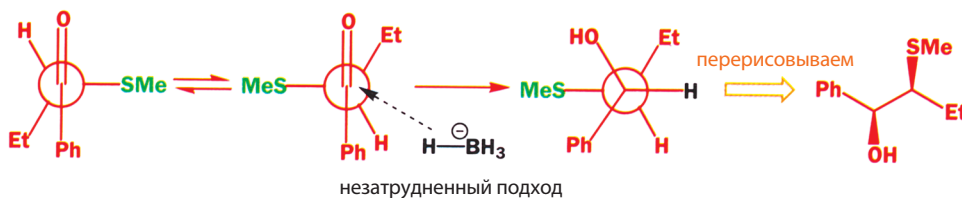




Образование хелатных комплексов может обратить стереоселективность



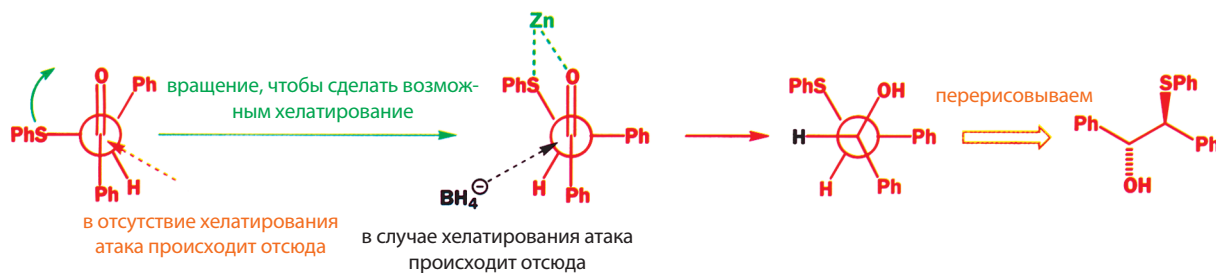
Теперь мы можем легко объяснить протекание этой реакции. Сера – электроотрицательный атом, поэтому мы должны рассмотреть только две конформации, приведенные ниже. Пространственно незатрудненная атака второй из них дает показанный диастереомер.



Однако, учитывая все сказанное до сих пор, результат следующей реакции может показаться неожиданным: замена натрия на цинк приводит к обращению стереоселективности. Простая модель Фелкина–Ана в этом случае не работает: она дает неправильный ответ.



Причина состоит в том, что цинк образует хелатный комплекс, в котором он одновременно координирован атомом серы и карбонильной группой. Хелатирование – это одновременная координация атома металла двумя гетероатомами, имеющими неподеленные электронные пары. В данном случае оно изменяет конформацию исходного соединения. Наиболее реакционно-способной и наиболее предпочтительной конформацией больше не является та, в которой связь с электроотрицательным атомом серы перпендикулярна группе $\text{C}=\text{O}$. Вместо нее предпочтительной оказывается та конформация, в которой атом серы располагается как можно ближе к карбонильной группе, так что Zn может быть «мостиком» между атомами S и O , как показано далее.



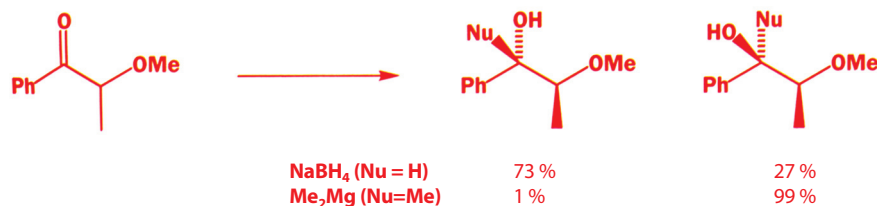
Когда возможно хелатирование, нужно рассматривать именно эту конформацию, в которой карбонильный атом О и другой хелатирующий атом почти заслоняют один другого. Такая конформация предпочтительна, поскольку она стабилизирована образованием хелатного комплекса. Она также наиболее реакционноспособна, поскольку атом металла (кислота Льюиса) увеличивает реакционную способность карбонильной группы. Атака по-прежнему происходит с наименее пространственно затрудненной стороны, но этой стороной теперь оказывается другая сторона карбонильной группы, и стереохимический результат реакции меняется на противоположный.

Чтобы протекало хелатирование, необходимы два условия:

- гетероатом с неподеленной электронной парой, доступной для координации с металлом и
- ион металла, который предпочитал бы координироваться более чем с одним гетероатомом; обычно это ионы, имеющие более высокий заряд.

Металлы, обычно образующие хелатные комплексы	Металлы, обычно не образующие хелатных комплексов
Li ⁺ иногда	Li ⁺ часто
Mg ²⁺	Na ⁺
Zn ²⁺	K ⁺
Cu ²⁺	
Ti ⁴⁺	
Ce ³⁺	
Mn ²⁺	

Приведем еще один пример обращения селективности, которое можно объяснить, используя нехелатную модель Фелкина–Ана в случае Na⁺ и хелатную модель в случае Mg²⁺.

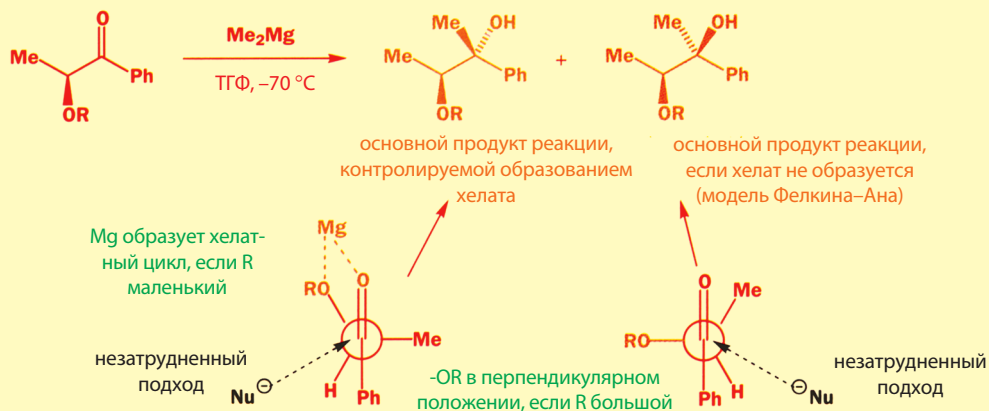


Образование хелата не только обращает стереохимию, но при хелатировании также наблюдается намного более высокая степень стереоселективности. Стереоселективность в контролируемом хелатировании присоединении

по группе C=O в этой реакции типична: $>95 : 5$. Но это хорошо согласуется с идеями, высказанными в конце гл. 33: следует ожидать высокой селективности реакций, протекающих через циклические переходные состояния. Хелатирование означает как раз такое переходное состояние, так что неудивительно, что подобная реакция позволяет получить намного более высокий уровень стереохимического контроля, чем использование ациклической модели Фелкина–Ана.

Хелатирование, скорость реакции и стереоселективность

Корреляция скорости присоединения с диастереоселективностью была продемонстрирована серией экспериментов, в которых исследовались реакции Me_2Mg с защищенными α -гидроксикетонами. При замене защитной группы с метилового эфира на триметилсилиловый эфир и далее на ряд силиловых эфиров с увеличивающимся объемом заместителей и скорость реакции, и стереоселективность уменьшались. При использовании небольших защитных групп реакция протекала через хелатное переходное состояние (это показывает селективность), и скорость была больше вследствие активирующего эффекта кислоты Льюиса (иона магния). Но в случае защитных групп большого объема хелатирование Mg^{2+} двумя атомами кислорода затрудняется: скорость реакции уменьшается, а селективность становится такой, какой можно ожидать из простой модели Фелкина–Ана.



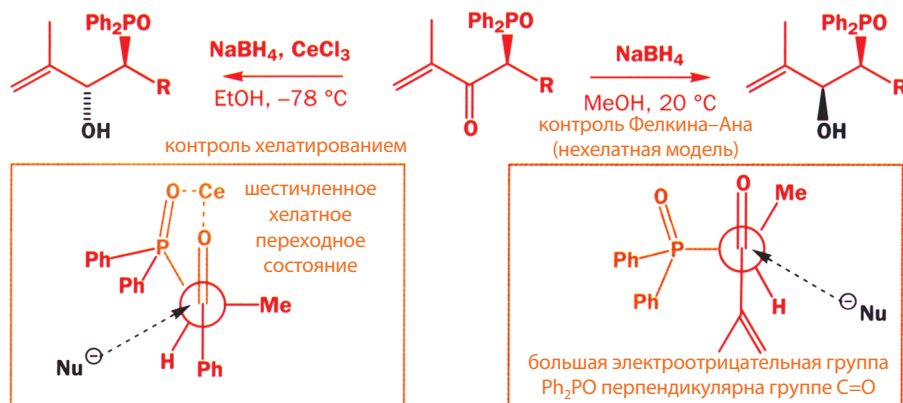
R	Соотношение продуктов	Относительная скорость
Me	$>99 : 1$	1000
SiMe_3	$99 : 1$	100
SiEt_3	$96 : 4$	88,8
$\text{SiMe}_2(t\text{-Bu})$	$88 : 12$	88,2,5
$\text{SiPh}_2(t\text{-Bu})$	$63 : 37$	88,0,82
$\text{Si}(i\text{-Pr})_3$	$42 : 58$	88,0,45

• Хелатирование

- может изменять диастереоселективность реакции,
- приводит к более высокой диастереоселективности,
- увеличивает скорость реакции присоединения.

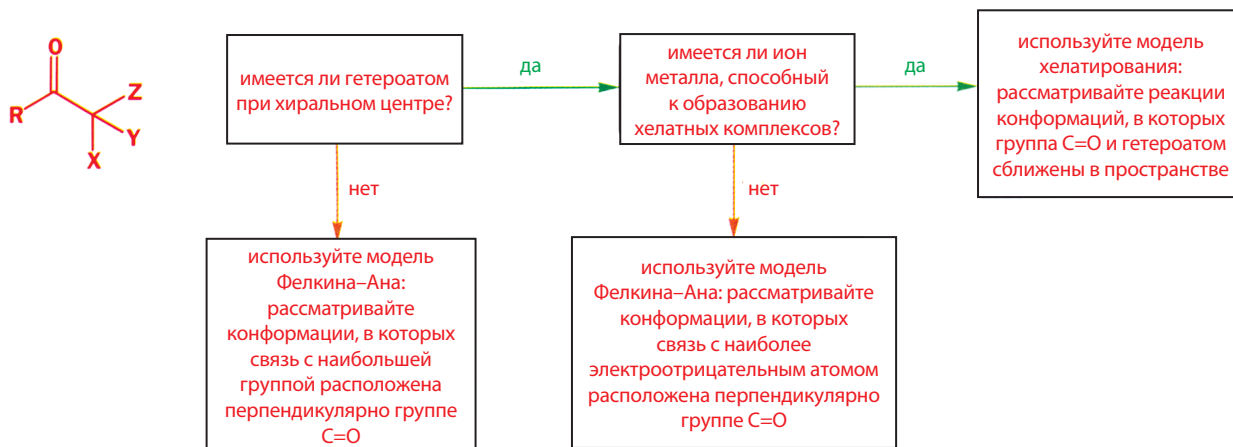
Хелатирование возможно, если оно протекает с образованием пяти- или шестичленных циклов. Восстановление показанного далее кетона может служить прекрасным примером обращения диастереоселективности в результате добавления хелатирующего иона Ce^{3+} при обычном восстановлении

борогидридом натрия. Эти продукты использовались при получении чистых геометрических изомеров алкенов в модифицированной реакции Виттига (гл. 31). Отметьте также, как изменяется скорость реакции: при использовании Ce^{3+} реакцию можно проводить при -78°C .



Атака на карбонильные соединения, содержащие в α -положении хиральный атом углерода: выводы

В этом разделе суммированы те вопросы, на которые вы должны дать ответы, если необходимо предсказать или объяснить стереохимический результат нуклеофильной атаки на хиральное карбонильное соединение.



Стереоселективные реакции ациклических алкенов

Ранее в данной главе мы обсуждали, как получить чистые диастереомеры путем стереоспецифичного присоединения к двойной связи фиксированной геометрии. Однако, если алкен содержит также асимметрический центр, то в его реакциях появится и стереохимический аспект: стороны двойной связи станут диастереотопными, и возникнет две возможности протекания реакции, даже если реакция полностью стереоспецифична. Далее приведен один из примеров: реакция эпексидирования.

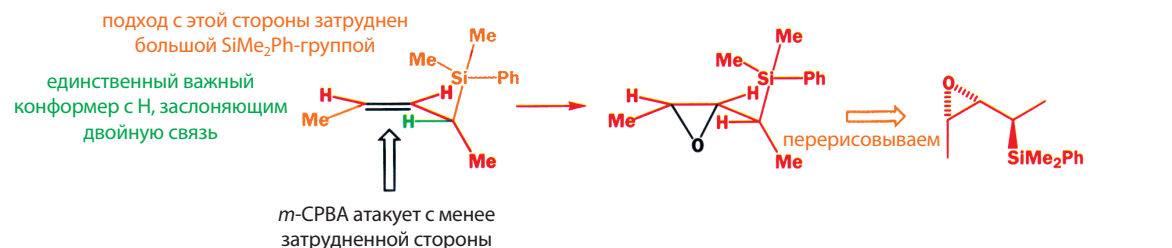
Выводы из проведенных расчетов следующие:

- в конформации хирального алкена с наиболее низкой энергией атом H заслоняет плоскость двойной связи,
- если алкен имеет заместители в *цис*-положении, то это единственная важная конформация; если *цис*-заместители отсутствуют, то могут быть важны также другие конформации.

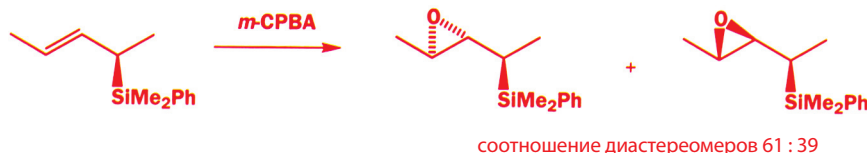
Теперь мы будем применять эту теоретическую модель к реальным примерам.

Стереоселективное эпексидирование

Мы начали этот раздел с реакции селективного эпексидирования алкена. Алкен, приведенный в качестве примера, имел показанную структуру с заместителем в *цис*-положении к асимметрическому центру. Следовательно, можно рассматривать только одну важную конформацию, в которой атом H заслоняет плоскость двойной связи. Тогда реагент, здесь *m*-CPBA, атакует эту конформацию с менее затрудненной стороны, и реакция будет протекать в показанном направлении.

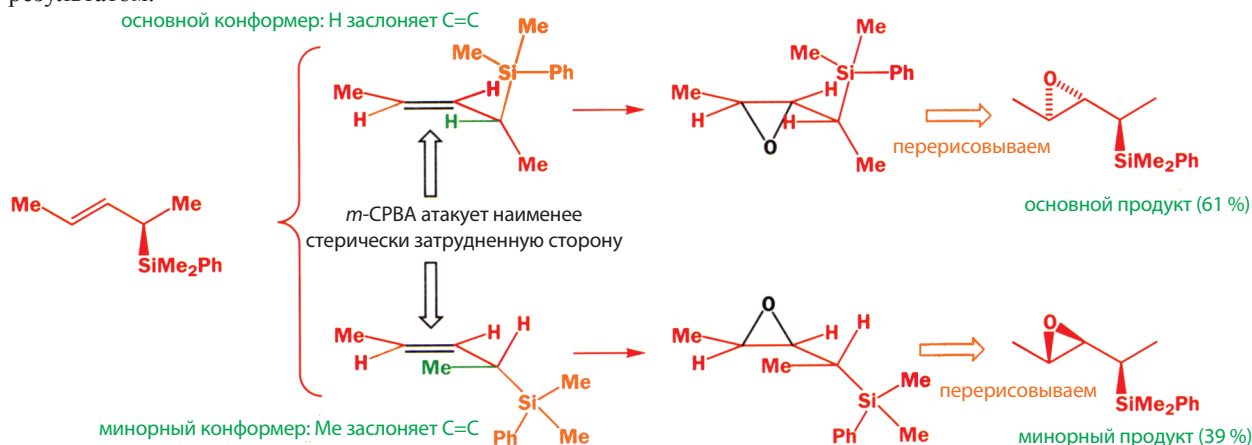


При отсутствии *цис*-заместителей селективность реакции намного хуже.

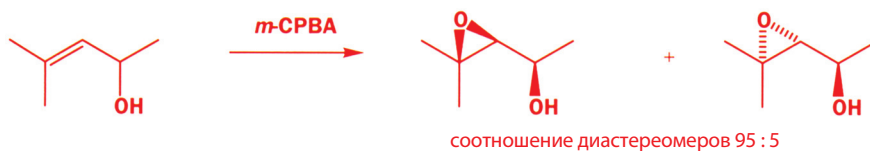


Еще раз советуем: изобразите продукт в той же конформации, какую имеет исходное соединение, а затем спроецируйте его на плоскость бумаги.

m-CPBA по-прежнему атакует менее пространственно затрудненную сторону двойной связи, но при отсутствии *цис*-заместителя существует две конформации с низкой энергией. В одной из них двойную связь заслоняет атом H, а в другой – группа Me. Низкая стереоселективность реакции объясняется тем, что эти конформации реагируют с различным стереохимическим результатом.



В конце предыдущей главы было показано, что направление реакции *m*-CPBA может определяться гидроксильными группами; то же происходит и в реакциях ациклических алкенов. Приведенный ниже аллильный спирт эпоксируется, образуя смесь двух диастереомеров в соотношении 95 : 5.



Изображение реагирующей конформации объясняет этот результат. Необходимо принять во внимание наличие *цис*-метильной группы. Присутствие еще и *транс*-метильной группы неважно, так как она слишком удалена от асимметрического центра, вследствие чего не может влиять на конформацию молекулы.

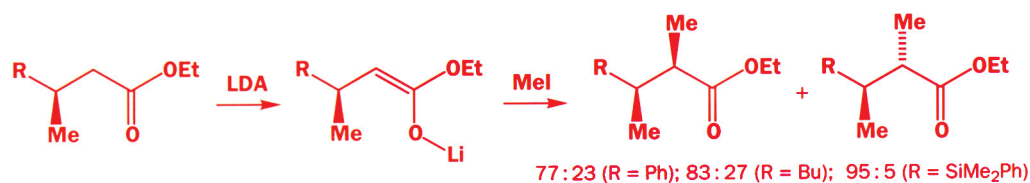


• Для объяснения стереоселективности реакций хиральных алкенов

- Изобразите конформацию, в которой атом H заслоняет двойную связь.
- Изобразите атаку реагента с наименее пространственно затрудненной из двух сторон двойной связи или, если возможна координация, — с *син*-стороны по отношению к координирующей группе.
- Изобразите продукт в той же конформации, что и исходное соединение.
- Перерисуйте продукт в виде обычной структурной формулы таким образом, чтобы самая длинная углеродная цепь располагалась в плоскости бумаги.

Стереоселективное алкилирование енолятов

Хиральные еноляты можно получить из соединений, имеющих асимметрические центры в β -положении к карбонильной группе. При депротонировании карбонильных соединений с образованием енолятов асимметрический центр оказывается при соседнем с двойной связью атоме углерода, в положении, где он может контролировать стереоселективность реакций этой двойной связи. На схеме далее показана стереоселективность реакций некоторых хиральных енолятов с метилиодидом.

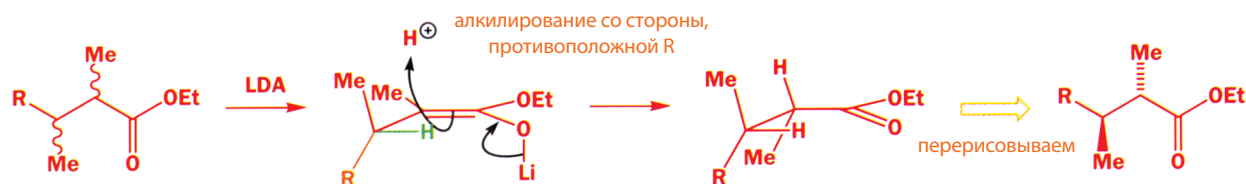


Енолят является *цис*-замещенным алкеном, поскольку или O⁻, или OEt должны располагаться в *цис*-положениях к асимметрическому центру. Следовательно, необходимо рассматривать только ту конформацию, в которой атом H заслоняет двойную связь. Заметьте, как возрастает диастереоселективность при увеличении размера группы R. Электрофил в каждом случае присоединяется с пространственно менее затрудненной стороны, противоположной R.



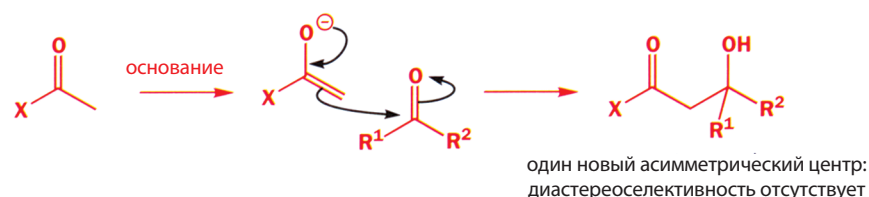
Другой диастереомер можно получить, если сначала ввести метильную группу и затем протонировать енолят. Селективность этой реакции ниже (поскольку протон имеет небольшой размер), но эта реакция иллюстрирует принцип, согласно которому изменение порядка введения двух групп может обратить стереохимический результат реакции.

Относительная стереохимия исходного соединения теряется на стадии енолизации, и поэтому можно использовать любой из диастереомеров или их смесь.



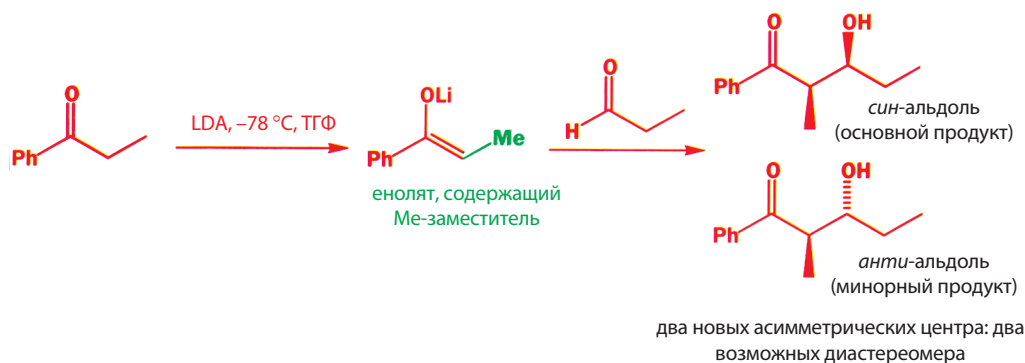
Альдольная конденсация может быть стереоселективной

В гл. 27 вы встречались с альдольной конденсацией: реакцией енолята с альдегидом или кетоном. Множество приведенных там примеров описываются следующей общей схемой:



Создается только один новый асимметрический центр, так что вопроса о диастереоселективности не возникает. Но в случае замещенных енолятов создаются два новых асимметрических центра, поэтому необходимо уметь предсказывать, какой из диастереомеров будет получаться. Далее приведен пример со с. 319. Мы не рассматривали тогда стереохимию этой стадии реакции, но теперь можем сказать, что основным продуктом реакции является *син*-диастереомер.

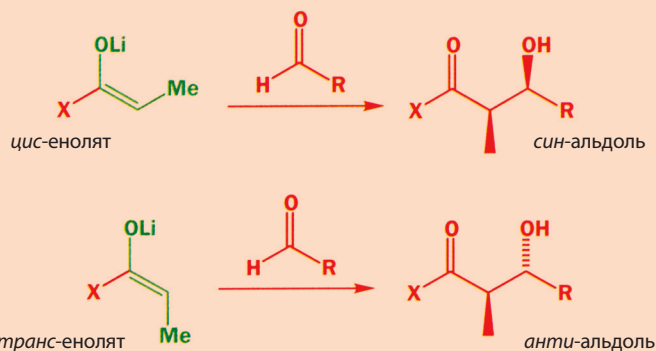
Эта реакция диастереоселективна не в результате диастереоселективной атаки по одной из двух диастереотопных сторон, а вследствие способа, по которому два prochirальных реагента, каждый из которых имеет две энантиотопные стороны, сближаются между собой.



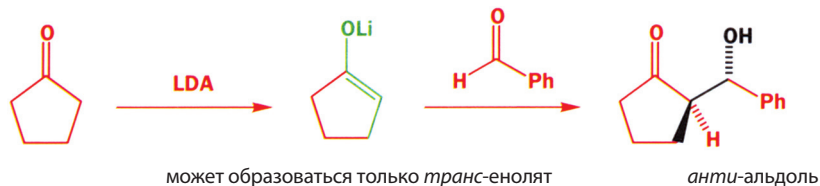
Это очень общая формулировка правила, и из него имеется много исключений. Так, енолаты некоторых металлов [Sn(II), Zr, Ti] образуют *син*-альдоли независимо от геометрии енолята. Некоторые похожие реакции будут обсуждаться в гл. 47 (т. 3).

Важный аспект химии замещенных енолятов состоит в том, что они могут существовать в виде двух геометрических изомеров – *цис* или *транс*. Образование того или другого енолята – важный фактор, контролирующий диастереоселективность, поскольку во многих примерах альдольных конденсаций *цис*-еноляты образуют преимущественно *син*-альдоли, а *транс*-еноляты – преимущественно *анти*-альдоли.

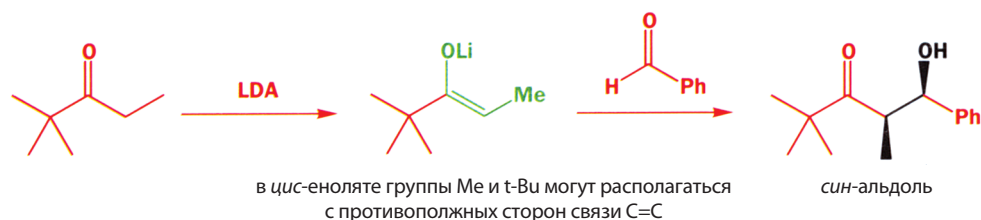
• Обычно (но не всегда!) в альдольных конденсациях происходит следующее:



Начнем с рассмотрения нескольких примеров и продемонстрируем, как можно предсказать направление реакции. Некоторые еноляты могут существовать только в *транс*-форме, поскольку они получают из циклических кетонов. Например, приведенный ниже енолят реагирует с альдегидом с образованием исключительно альдольного продукта *анти*-конфигурации.

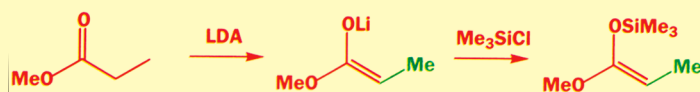


Если заменить группу X, соседнюю с карбонильной группой, на группу большего размера, можно быть уверенным в исключительном образовании *цис*-енолята. Так, например, литиевый енолят этого *трет*-бутилкетона образуется в виде единственного геометрического изомера, который реагирует с альдолями с образованием одного альдольного продукта *син*-конфигурации.



цис и *транс*, *E* и *Z*, *син* и *анти*

Прежде чем продолжить обсуждение, необходимо рассмотреть два вопроса. Первый – проблема номенклатуры, касающаяся енолятов сложных эфиров. Ниже показаны два очень похожих эквивалента енолятов сложных эфиров, изображенные в виде изомеров с одинаковой геометрией двойной связи. *E* или *Z*?



На этот вопрос можно ответить следующее: и *E*, и *Z*! В случае литиевого енолята по обычным правилам OMe имеет большее старшинство, чем OLi, так что это *E*-изомер. Но в случае силилового эфира енола (или силилкетенацетала) OSi старше, чем OMe, так что это *Z*-изомер. Такая номенклатурная проблема возникает редко, но если она все же возникает, мы не можем единым образом описать наши выводы относительно литиевых енолятов и силиловых эфиров енолов просто потому, что литий имеет меньший атомный номер, чем углерод. Поэтому ради сохранения последовательности рассуждений в случае енолятов лучше избегать использования *E*, *Z*-номенклатуры. Вместо этого предпочтительно использовать термины *цис* и *транс*, которые всегда относятся к относительному положению заместителя и анионного атома кислорода (несущего металл). Другой вопрос касается обозначений *син* и *анти*. Ранее мы говорили, что эти термины не имеют точного определения: они являются полезным способом описания двух диастереомеров. Для продуктов альдольной реакции считают, что обозначения *син* и *анти* относятся к заместителю в еноляте (показанная зеленым цветом метильная группа в последнем примере) и новой гидроксильной группе. При этом основная углеродная цепь молекулы располагается в плоскости бумаги; это способ, которому мы советуем вам следовать при изображении молекул.

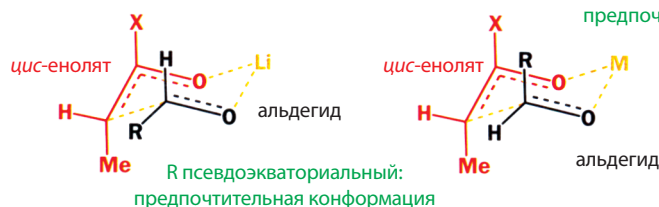
Креслообразное переходное состояние альдольной конденсации

Имеются экспериментальные факты: как можно их объяснить? Альдольная конденсация – еще один класс стереоселективных процессов, протекающих через циклические переходные состояния. В ходе реакции литий перемещается от енолятному атому кислорода к кислороду карбонильной группы электрофила. Этот процесс представлен на полях двумя способами: с использованием изогнутых стрелок и с изображением структуры переходного состояния.

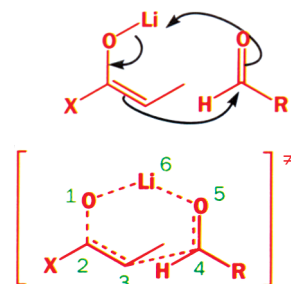
Так как переходное состояние представляет собой шестичленный цикл, можно ожидать, что этот цикл будет иметь более или менее кресловидную конформацию. Наиболее простой способ ее изображения заключается в первоначальном изображении кресла, в котором затем атомы O и Li располагаются так, как это необходимо (см. приведенную ниже схему).

для енолята возможна только одна ориентация: Me должен быть псевдоаксиальным

альдегид предпочитает реагировать в конформации с псевдоэкваториальным R



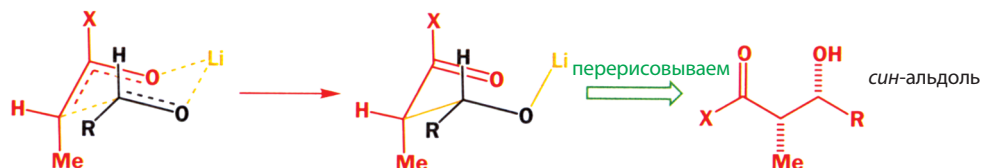
R псевдоаксиальный: менее предпочтительная конформация



Шестиценное переходное состояние для альдольной конденсации впервые было предположено Циммерманом и Трэкслером, и иногда называется **переходным состоянием Циммермана–Трэкслера**.

При изображении этой кресловидной конформации мы должны выбрать: экваториально или аксиально расположить заместитель R альдегида. Возможны оба способа изображения, однако можно предполагать, что стерические взаимодействия будут меньшими, если R экваториальный. Заметим, что для енолята никакого выбора нет. Если три его атома входят в состав шестиценного цикла, как это должно быть, то метильная группа не может разместиться иначе, чем псевдоаксиально.

Альдоль, образующийся из предпочтительного переходного состояния, в котором R псевдоэкваториальный, показан ниже: сначала в конформации переходного состояния, а затем в виде проекции на плоскость бумаги. Он имеет *син*-конфигурацию.



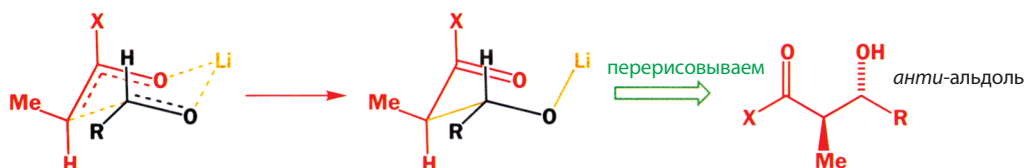
Мы можем провести такое же рассмотрение и для *транс*-енолята. Метильный заместитель енолята должен располагаться псевдоэкваториально, но заместитель R альдегида может располагаться псевдоэкваториально или псевдоаксиально. В этом случае, как и в предыдущем, псевдоэкваториальное расположение оказывается предпочтительным.

для енолята возможна только одна ориентация: Me должен быть псевдоаксиальным

альдегид предпочитает реагировать в конформации, в которой R псевдоэкваториальный



И реакция приводит к образованию показанного продукта – *анти*-альдоля.

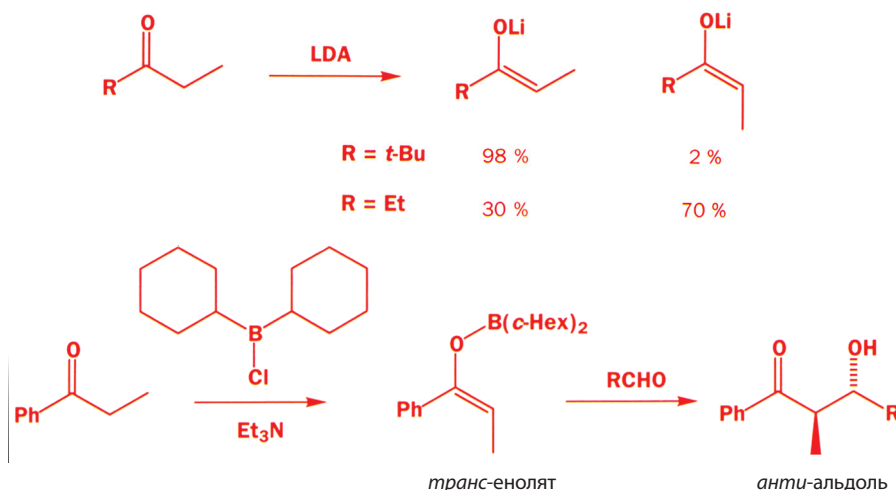


Для стереоселективного образования альдолей необходима стереоселективная енолизация

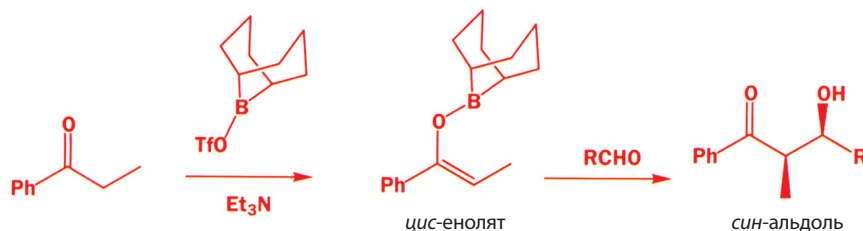
Циклическое переходное состояние объясняет, как геометрия енолята контролирует стереохимический результат альдольной конденсации. Но чем контролируется геометрия енолята? В случае литиевых енолятов кетонов наиболее важным фактором является размер группы, которая не подвергается енолизации. Большие группы вынуждают енолят принимать *цис*-конфигурацию; маленькие группы позволяют образоваться *транс*-еноляту. Поскольку мы не можем разделить литиевые еноляты, примем просто, что реакции кетонов с R небольшого размера должны быть менее диастереоселективными.

В случае борных енолятов стереохимию енола не определяет структура исходного соединения. Мы можем получить *цис*- или *транс*-еноляты в зависимости от того, какие заместители находятся при атоме бора. Борные еноляты образуются при обработке кетона амином, используемым в качестве основания (часто Et_3N или $i\text{-PrNEt}_2$), и $\text{R}_2\text{B-X}$, где X – хорошая уходящая группа, например хлорид или трифлат (CF_3SO_2). Борные еноляты достаточно однозначно реагируют с альдегидами с образованием *анти*-альдольных продуктов через такое же переходное состояние, какое мы видели в случае литиевых енолятов.

► Фактически борные еноляты с определенной стереохимией образуют альдольные продукты с большей степенью стереоспецифичности, чем литиевые еноляты. Возможно, так происходит потому, что связь B–O короче, чем связь Li–O, и поэтому шестичленный цикл в переходном состоянии более «тесный».



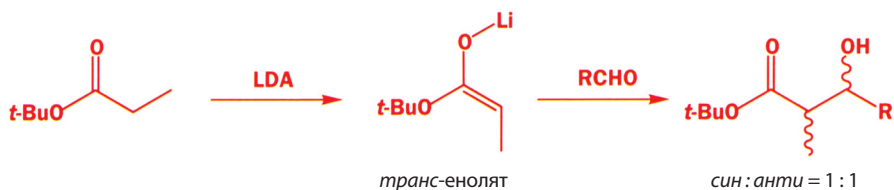
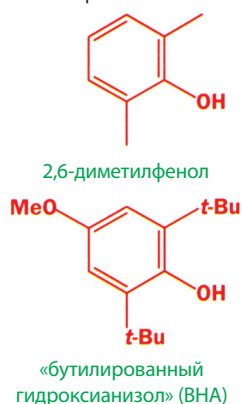
В том случае, если при атоме бора находятся заместители меньшего размера, то селективно образуется *цис*-енолят. В этом примере бор является частью бициклической структуры, называемой 9-BBN (9-борабициклононан – вы встретитесь с ним в гл. 47). Бициклическая часть может показаться очень объемистой, но, поскольку вся объемная часть молекулы имеет жесткую структуру, она «привязана к атому бора сзади», и метильная группа легко может расположиться в *цис*-положении к борсодержащей группе. *цис*-Енолят образует затем *син*-альдоль. Ди-*n*-бутилбортрифлат (Bu_2BOTf) в подобной реакции также образует *цис*-енолят.



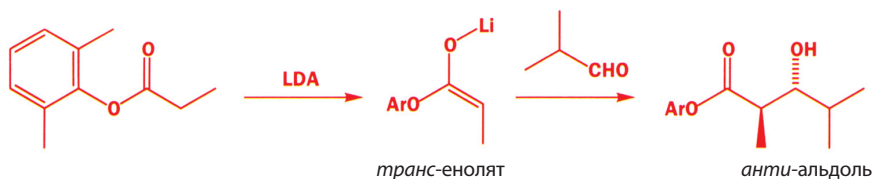
Стереоселективное образование альдолей из сложных эфиров

До сих пор речь шла об альдольной конденсации кетонов (как енолятных эквивалентов). Сложные эфиры обычно высокостереоселективно образуют литиевые еноляты *транс*-конфигурации. Следовательно, можно предположить, что их альдольная конденсация должна быть стереоселективна и протекать с образованием продукта *анти*-конфигурации. К сожалению, это не так, и даже чистый *транс*-енолят дает в результате реакции смесь *син*- и *анти*-альдолей в соотношении 1:1.

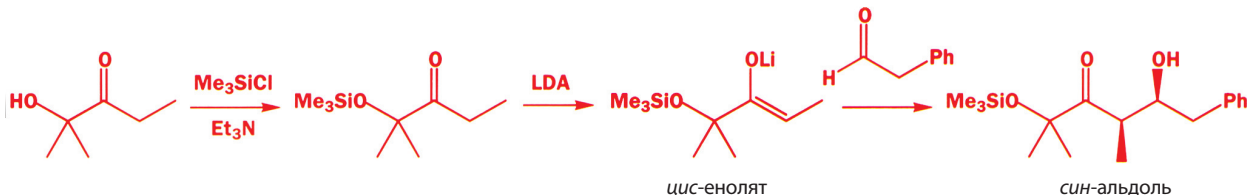
пространственно затрудненные
фенолы



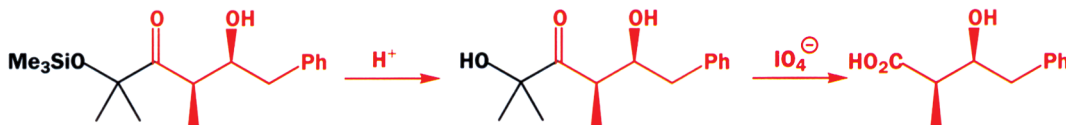
Существует один класс сложных эфиров, составляющий важное исключение: эфиры пространственно затрудненных фенолов. *транс*-Енолаты этих соединений реагируют с альдегидами селективно с образованием *анти*-альдолей.



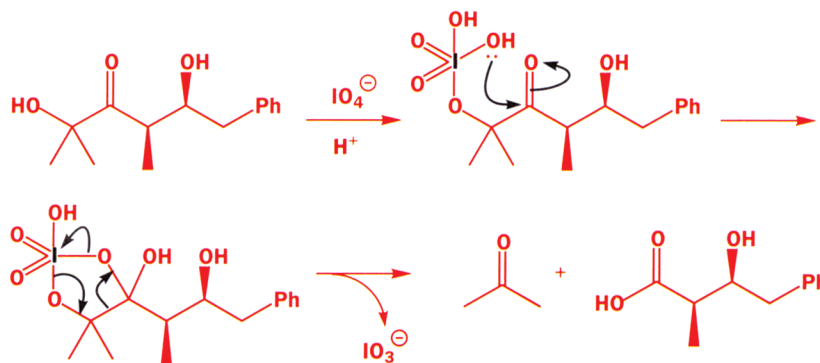
Остроумный путь получения *син*-альдолей из сложных эфиров состоит в первоначальном проведении более надежной реакции получения *син*-альдолей кетонов, имеющих объемистый заместитель (чтобы образующийся енолят имел *цис*-конфигурацию), и последующем окислении объемистой группы. На приведенной ниже схеме показано, что имеется в виду. Исходное соединение очень похоже на *трет*-бутилкетон, который, как вы видели, енолизуется стереоселективно: образуется только *цис*-енолят. Енолят реагирует с альдегидом с высокой степенью *син*-селективности с образованием шестичленного переходного состояния.



С этого момента необходимость в объемистой группе отпадает. Защита с атома кислорода снимается действием кислоты, и одновременно происходит окислительное расщепление связи C–C между двумя кислородсодержащими заместителями под действием периодат-иона. Продуктом реакции является карбоновая кислота – альдольный продукт *син*-конфигурации, полученный из сложного эфира.



Мы покажем вам механизм стадии разрыва связи C–C, поскольку это позволит нам перейти непосредственно к материалу следующей главы. Первая стадия очень похожа на первую стадию большинства реакций окисления: это образование эфира неорганической кислоты (здесь – иодной кислоты). В результате атаки на карбонильную группу периодат образует циклический сложный эфир. Затем можно расставить по кругу изогнутые стрелки, представляющие восстановление иода(VII) до иода(V), разрыв двойной связи и образование ацетона и кислоты.



В гл. 35 и 36 (т. 3) вы увидите другие циклические механизмы, в том числе некоторые новые реакции разрыва связей C–C.

• Выводы: как получить *син*- и *анти*-альдоли

син-Альдоли кетонов образуются

- в случае кетонов RCOEt с объемистым заместителем R при использовании литиевых енолятов,
- при использовании борных енолятов в комбинации с 9-BBN-OTf или Bu₂BOTf.

син-Альдоли сложных эфиров образуются

- при использовании объемистых 2-алкоксикетонов, которые впоследствии расщепляются до кислот.

анти-Альдоли кетонов образуются

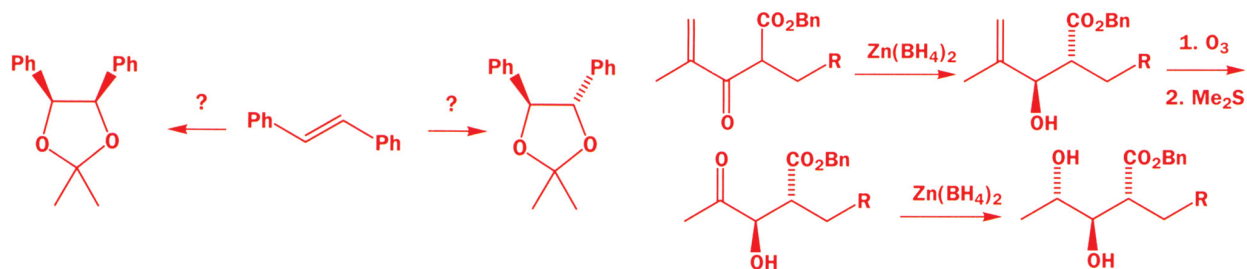
- в случае циклических кетонов при использовании литиевых енолятов,
- при использовании борных енолятов в комбинации с дициклогексилборхлоридом.

анти-Альдоли сложных эфиров образуются

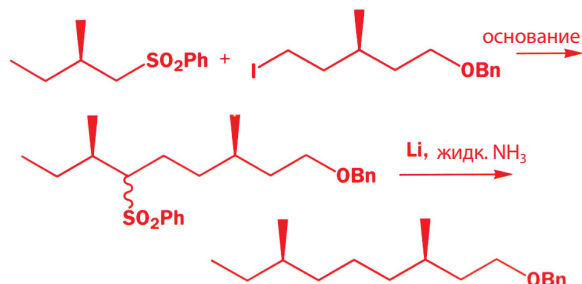
- при использовании сложных эфиров стерически затрудненных фенолов.

Задачи

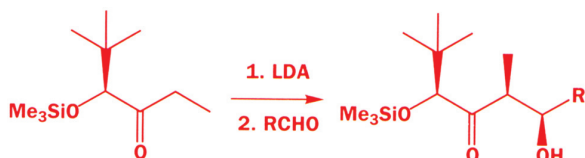
1. Как получить каждый из этих диастереомерных продуктов из одного и того же алкена?
2. Объясните стереоселективность показанной последовательности реакций.



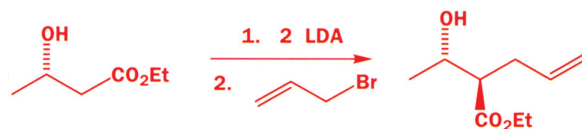
3. Чем контролируется относительная стереохимия приведенного ниже продукта реакции? Почему для его получения выбран этот метод?



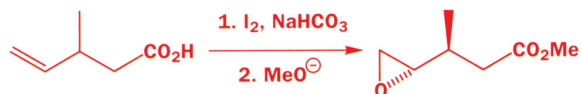
4. Объясните стереохимический контроль в следующей реакции и изобразите структуры всех интермедиатов.



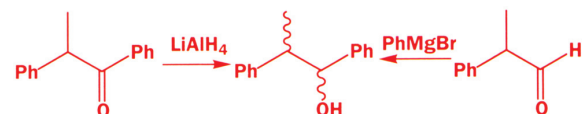
5. При обработке этого гидроксифира двукратным избытком LDA и последующем алкилировании преимущественно образуется один диастереомер продукта реакции. Почему?



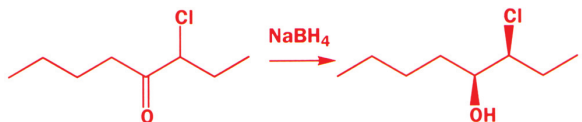
6. Объясните, чем контролируется стереохимия следующего эпоксида.



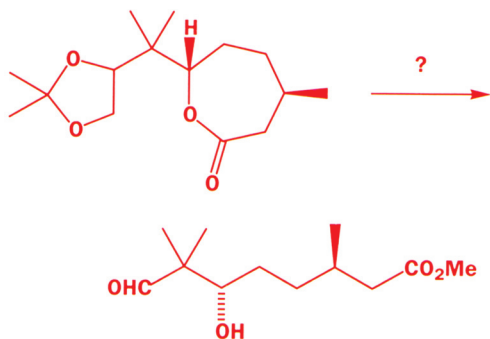
7. Объясните, почему в двух приведенных ниже реакциях образуются различные диастереомеры продукта.



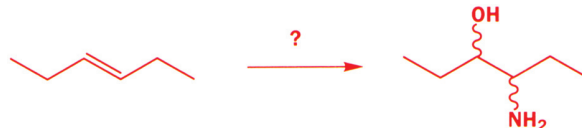
8. Объясните стереоселективность приведенной ниже реакции. Какой изомер эпоксида образуется при обработке продукта данной реакции основанием?



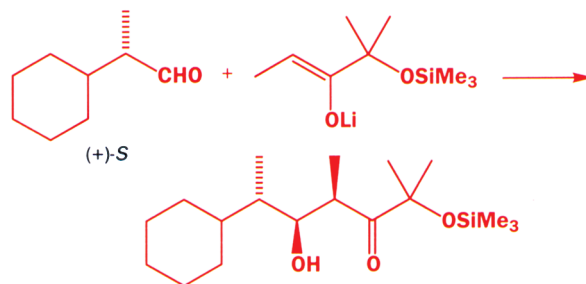
9. Как можно использовать это циклическое соединение для получения ациклического соединения с необходимой относительной стереохимией?



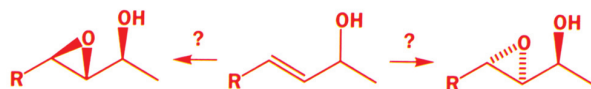
10. Как стереоселективно превратить приведенный ниже в алкен в каждый из диастереомеров аминспирта?



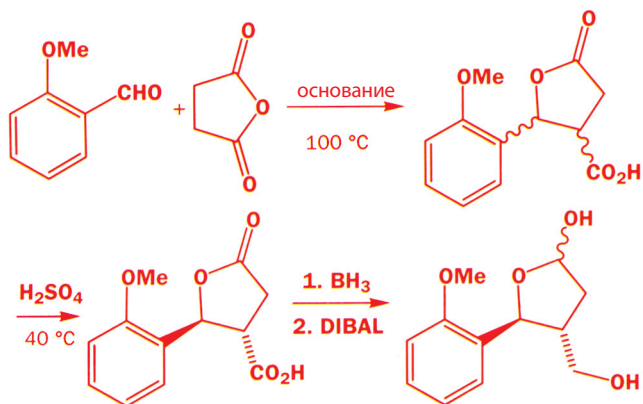
11. Объясните преимущественное образование одного стереоизомера в следующей реакции:



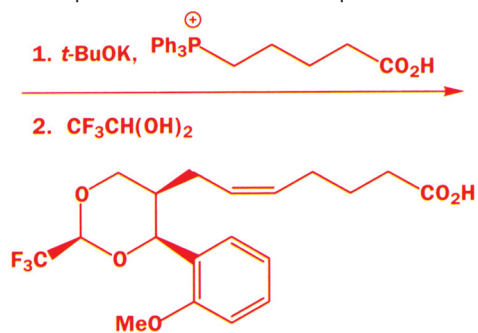
12. Предложите возможные методы стереоселективного превращения приведенного ниже аллильного спирта в оба возможных диастереомера эпоксида. Сравнение селективности этих методов проводить не требуется.



13. На схеме показан коммерческий (фирмы Astra Zeneka) синтез одного из аналогов тромбосана. Объясните протекание реакции, приведя механизм каждой стадии, и объясните, какие факторы контролируют стереохимию. Почему эти реакции можно рассматривать как пример контроля стереохимии ациклических соединений, хотя все молекулы циклические?



только кристаллический *анти*-изомер



18. Конформационный анализ	5	Стабилизирующие анион заместители дают возможность реализации еще одного механизма – E1cB	67
Вращение вокруг связей позволяет цепочкам из атомов принимать различные конформации	5	Выводы	73
Конформация и конфигурация	6	Задачи	74
Барьеры вращения	8	20. Реакции электрофильного присоединения к алкенам	77
Конформации этана	8	Реакции алкенов с бромом	77
Конформации пропана	12	Окисление алкенов с образованием эпоксидов	80
Конформации бутана	12	Регioseлeктивное электрофильное присоединение к несимметричным алкенам	85
Напряжение в циклах	14	Электрофильное присоединение к диенам	87
Более подробное рассмотрение циклогексана	19	Регioseлeктивность раскрытия несимметричных бромониевых ионов	88
Замещенные циклогексаны	24	Электрофильное присоединение к алкенам может протекать стереоселективно	92
Группы, фиксирующие конформацию: <i>трет</i> -бутильная группа, декалины, стероиды	29	Электрофильное присоединение к алкенам может приводить к образованию стереоизомеров	93
Циклы с аксиальными и экваториальными заместителями реагируют по разному	31	Бромониевый ион как интермедиат в стереоселективных синтезах	95
Циклы, содержащие sp^2 -гибридизованные атомы углерода:		Образование новых циклов при иод- и бромлактонизации	96
циклогексанон и циклогексен	36	Присоединение воды к двойной связи	97
Полициклические системы	39	Заключение	99
Заключение	40	Задачи	100
Задачи	41	21. Получение и реакции енолов и енолят-анионов	102
19. Реакции элиминирования	43	Можно ли считать смесь соединений чистым веществом?	102
Реакции замещения и элиминирования	43	Таутомерия: образование енолов в результате переноса протона	104
Элиминирование происходит, когда нуклеофил атакует атом водорода вместо атома углерода	44	Почему простые альдегиды и кетоны не существуют в виде енолов?	104
Как направление реакции (элиминирование или нуклеофильное замещение) зависит от природы нуклеофилов	46	Доказательство существования равновесия между карбонильными соединениями и енолами	105
Механизмы E1 и E2	48	Енолизация катализируется кислотами и основаниями	106
Структура субстратов, вступающих в реакции E1	50	Енолят-ион – интермедиат в реакции, катализируемой основанием	107
Влияние уходящей группы	53	Типы енолов и енолятов	109
Реакции E1 могут быть стереоселективными	57	Стабильные енолы	112
Реакции E1 могут быть региоселективными	59	Последствия енолизации	116
Реакции E2-элиминирования протекают через антиперипланарное переходное состояние	61	Реакции, протекающие с промежуточным образованием енолов и енолятов	117
Реакции E2-элиминирования могут быть стереоспецифическими	62	Устойчивые эквиваленты енолят-анионов	123
Реакции E2-элиминирования для производных циклогексана	63		
Реакции E2-элиминирования в винилгалогенидах: как получать алкины	65		
Регioseлeктивность E2-элиминирования	65		

Реакции енолов и енолятов по атому кислорода: получение простых эфиров енолов	125	Восстановление растворяющимися металлами	230
Реакции простых эфиров енолов	126	Одна функциональная группа может быть более реакционноспособной, чем другая, по <i>кинетическим</i> или по <i>термодинамическим</i> причинам	233
Заключение	129	Окислители	243
Задачи	129	Заклучение	246
22. Реакции электрофильного ароматического замещения	131	Задачи	246
Введение: енолы и фенолы	131	25. Органический синтез в действии	248
Бензол и его реакции с электрофилами	133	Введение	248
Реакции электрофильного замещения в фенолах	141	Бензокаин	249
Неподеленная электронная пара атома азота активирует бензольное кольцо еще сильнее	145	Сахарин	250
Реакции алкилбензолов в <i>орто</i> -и <i>пара</i> -положения: <i>о</i> -донорные заместители	149	Сальбутамол	250
Электроноакцепторные заместители приводят к образованию продуктов <i>мета</i> -замещения	153	Тироксин	252
Галогены (F, Cl, Br и I) – доноры, и акцепторы электронов	157	Мускалюр – половой феромон домашней мухи	254
Почему некоторые реакции останавливаются на стадии монозамещения?	159	Грандизол – половой феромон самца хлопкового долгоносика	256
Обзор важнейших реакций с учетом селективности	162	Синтез пептидов – химия карбонильных соединений в действии	257
Реакции электрофильного замещения – универсальный путь к замещенным ароматическим соединениям	169	Синтез дофетилида – антиаритмического лекарственного препарата	267
Задачи	170	Дальнейшее обсуждение	270
23. Электрофильные алкены	173	Задачи	271
Введение – электрофильные алкены	173	26. Алкилирование енолятов	273
Реакции нуклеофильного сопряженного присоединения к алкенам	174	Типы реакционной способности карбонильной группы	273
Реакции сопряженного замещения	178	Что представляют собой реакции алкилирования	274
Нуклеофильное эпексидирование	182	Алкилирование нитрилов и нитроалканов	275
Реакции нуклеофильного ароматического замещения	183	Выбор электрофила для алкилирования	278
Механизм присоединения–элиминирования	185	Литиевые еноляты карбонильных соединений	279
Некоторые аспекты медицинской химии – получение антибиотиков	192	Алкилирование литиевых енолятов	280
S _N 1-Механизм нуклеофильного ароматического замещения – диазониевые соединения	193	Использование синтетических эквивалентов енолов для алкилирования альдегидов и кетонов	283
Ариновый механизм	197	Алкилирование β-дикарбонильных соединений	290
Нуклеофильная атака на аллильные соединения	202	Проблема региоселективности алкилирования кетонов	294
Заклучение	211	Решение проблемы региоселективности: еноны	298
Задачи	212	Заклучение	303
24. Хемоселективность: селективные реакции и защитные группы	214	Задачи	304
Селективность	214	27. Реакции енолятов с альдегидами и кетонами: альдольно-кетоновая конденсация	306
Восстановители	216	Введение: альдольно-кетоновая конденсация	306
Восстановление карбонильных групп	217	Перекрестные конденсации	312
Каталитическое гидрирование	224	Неэлектрофильные соединения, способные к енолизации	315
Удаление функциональных групп	229	Контролируемые альдольно-кетоновые конденсации с использованием синтетических эквивалентов енолов	317

Синтетические эквиваленты енолов производных карбоновых кислот	326	Разбиение должно соответствовать известным надежным реакциям	413
Енолы и енолаты ангидридов карбоновых кислот	327	Синтоны как идеализированные реагенты	414
Синтетические эквиваленты енолов альдегидов	330	Выбор разбиения	416
Синтетические эквиваленты енолов кетонов	332	Многостадийный синтез: как избежать проблемы хемоселективности	418
Реакция Манниха	336	Взаимопревращения функциональных групп	419
Внутримолекулярные альдольно-кетоновые конденсации	340	Одновременная разборка по двум группам лучше, чем разборка по одной группе.	423
Заключение: равновесные и прямые альдольно-кетоновые конденсации	344	Разборки по связям C–C	428
Задачи	347	Донорные и акцепторные синтоны	436
28. Ацилирование по атому углерода	350	Двухгрупповые разборы по связям C–C	437
Введение: сравнение сложноэфирной конденсации Кляйзена с альдольной конденсацией	350	Функциональные группы в 1,5-положении «Естественная реакционная способность» и обращение полярности («умполунг»)	446
Проблемы ацилирования по атому углерода	352	Задачи	450
Ацилирование енолятов сложными эфирами	354	31. Получение двойных связей с заданной геометрией	452
Перекрестная сложноэфирная конденсация	356	Зависимость свойств алкенов от их геометрии	452
Выводы: получение кетоэфиров реакцией Кляйзена	363	Реакции элиминирования часто протекают неселективно	454
Внутримолекулярная сложноэфирная конденсация Кляйзена	364	Олефинирование по Джулиа – региоспецифичное и коннективное	461
Направленное C-ацилирование енолов и енолятов	368	Реакция Петерсона – стереоспецифичное элиминирование	464
Ацилирование енаминов	370	Стереоспецифичное элиминирование может приводить к образованию изомерно чистого алкена	464
Ацилирование енолов в кислой среде	372	Возможно, наиболее важный путь получения алкенов – реакция Виттига	466
Ацилирование по нуклеофильному атому углерода (другие методы, кроме использования енолов и енолятов)	375	Получение E-и Z-алкенов стереоселективным присоединением к алкинам	471
Как образуются в Природе жирные кислоты	376	Задачи	475
Заключение	380	32. Определение стереохимии спектроскопическими методами	477
Задачи	380	Введение	477
29. Сопряженное присоединение енолятов	383	Зависимость величин 3J от диэдрального угла H–C–C–H	478
Введение: сопряженное присоединение енолятов – важнейшее синтетическое превращение	383	Сtereохимия конденсированных циклов	485
Сопряженное присоединение енолятов – результат термодинамического контроля	384	Диэдральный угол – не единственный угол, достойный измерения	487
Реакции различных электрофильных алкенов с енольными (енолятными) нуклеофилами	394	Вицинальные (3J) КССВ в циклах разного размера	488
Сопряженное присоединение с последующей циклизацией – метод получения шестиленных циклов	398	Геминальное (2J) спин-спиновое взаимодействие	493
Нитроалканы в сопряженном присоединении	405	Диастереотопные CH ₂ -группы	495
Задачи	409	Геминальное спин-спиновое взаимодействие в шестиленных циклах	503
30. Ретросинтетический анализ	411	Удивительный продукт реакции	505
Созидающая химия	411	Вклад π-связей в геминальное спин-спиновое взаимодействие	507
Ретросинтетический анализ: синтез в обратном направлении	412	Ядерный эффект Оверхаузера	508
		Заключение	513
		Задачи	513

33. Стереоселективные реакции

циклических соединений	516
Введение	516
Реакции малых циклов	518
Сtereoхимический контроль в реакциях шестичленных циклов	523
Конформационный контроль при образовании шестичленных циклов	530
Сtereoхимия бициклических соединений	531
Конденсированные бициклические соединения	533
Спироциклические соединения	543
Реакции, протекающие через циклические интермедиаты или циклические переходные состояния	544
Заклучение	554
Задачи	555

34. Диастереоселективность

	557
Взгляд назад	557
Получение чистых диастереомеров с использованием стереоспецифичных реакций алкенов	558
Стереоселективные реакции	561
Прохиральность	561
Присоединение к карбонильной группе может быть диастереоселективным даже в случае ациклических соединений	564
Образование хелатных комплексов может обратить стереоселективность	572
Стереоселективные реакции ациклических алкенов	575
Альдольная конденсация может быть стереоселективной	579
Задачи	585

